



4

PCT/EP 00 / 06646

REC'D 21 SEP 2000

WIPO PCT

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
CONFÉDÉRATION SUISSE
CONFEDERAZIONE SVIZZERA

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

EP 00 / 06646

Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

Attestazione

Gli uniti documenti sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

Bern, 10. Mai 2000

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentverfahren
Administration des brevets
Amministrazione dei brevetti

Rolf Hofstetter
Rolf Hofstetter

de la Propriété Intellectuelle

Autant

Patentgesuch Nr. 1999 1301/99

HINTERLEGUNGSBESCHEINIGUNG (Art. 46 Abs. 5 PatV)

Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang des unten näher bezeichneten schweizerischen Patentgesuches.

Titel:

Herstellung von Tetrahydropterin und Derivaten.

Patentbewerber:

Eprova AG

Im Laternenacker 5

8200 Schaffhausen

Anmeldedatum: 14.07.1999

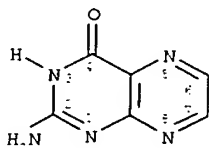
Voraussichtliche Klassen: C07D

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Herstellung von Tetrahydropterin und Derivaten.

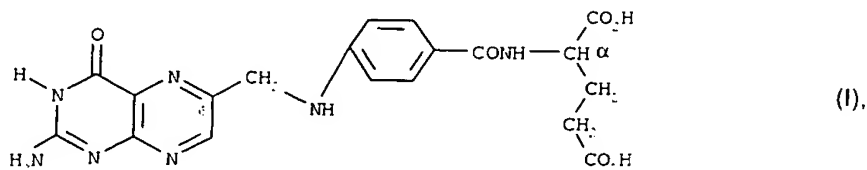
Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Tetrahydropterin und Derivaten, besonders Tetrahydrofolsäure, Tetrahydrofolsäuresalzen, -estern und -estersalzen, durch Hydrierung von Pterin oder Pterinderivaten, besonders von Folsäure oder Folsäuresalzen, oder von Folsäureestern oder Folsäureestersalzen, in einem polaren Reaktionsmedium mit gelösten Metallkomplexen als Hydrierkatalysatoren. Die Erfindung betrifft ferner Additionssalze von Folsäureestern und Tetrahydrofolsäureestern.

Pterin entspricht der Formel



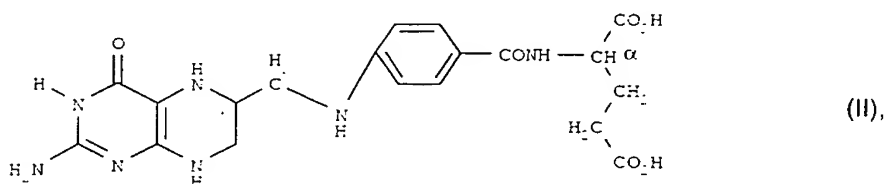
und es ist bekannt, dass Derivate dieser bi-heterocyclischen Verbindung in der Natur vorkommen und natürliche wie synthetische Derivate eine physiologische Wirksamkeit besitzen, wobei die Wirkung oft durch 5,6,7,8-Tetrahydropterine entfaltet wird. Es ist daher von Interesse, einen Zugang zu Tetrahydropterin und -derivaten als Zwischenprodukte oder physiologisch wirksame Verbindungen zu erschliessen. Ein bekanntes physiologisch wirksames Pterinderivat ist Folsäure, die unter anderem als Wachstumstfaktor der Leukozyten die Blutbildung beeinflusst, wobei die Wirkung im Organismus im wesentlichen durch reduzierte Folate wie zum Beispiel Tetrahydrofolsäure entfaltet wird.

Folsäure entspricht der Formel I,



wobei das asymmetrische α -C-Atom im Glutaminsäurerest in der S-Konfiguration (α S) oder in der R-Konfiguration (α R) vorliegen kann. Die Enantiomeren der Folsäure werden nachfolgend als (α S)-Folsäure und (α R)-Folsäure bezeichnet. Das gleiche gilt für die Folsäureester und ihre Derivate. Sie werden als (α S)-Folsäureester und (α R)-Folsäureester bezeichnet. Die natürlich vorkommende Folsäure entspricht der (α S)-Folsäure.

Tetrahydrofolsäure entspricht der Formel II,



wobei das asymmetrische α -C-Atom im Glutaminsäurerest in der S-Konfiguration (α S) oder in der R-Konfiguration (α R) vorliegen kann und das asymmetrische C-Atom 6 im Tetrahydropterinrest in der R- (6R)- oder S-Konfiguration (6S) vorliegen kann. Die Diastereomeren der Tetrahydrofolsäure werden nachfolgend als (6S, α S)-, (6S, α R)-, (6R, α S)- und (6R, α R)-Tetrahydrofolsäure bezeichnet. Das gleiche gilt für die Tetrahydrofolsäureester und ihre Derivate. Sie werden als (6S, α S)-, (6S, α R)-, (6R, α S)- und (6R, α R)-Tetrahydrofolsäureester bezeichnet. Die natürlich vorkommende Tetrahydrofolsäure entspricht der (6S, α S)-Tetrahydrofolsäure.

Im folgenden beinhaltet die Bezeichnung Folsäure, Folsäureester und Folsäureestersalze falls nicht anderweitig bezeichnet immer die beiden Enantiomeren (α S) und (α R) und die Bezeichnung Tetrahydrofolsäure, Tetrahydrofolsäureester und Tetrahydrofolsäureestersalze alle möglichen Diastereomeren. Die Bezeichnung Folsäureestersalze und Tetrahydrofolsäureestersalze umfasst im Rahmen der Erfindung Additionssalze von Folsäureestern und Tetrahydrofolsäuren mit Säuren.

Tetrahydrofolsäure hat in Form von 5-Formyl- oder 5-Methylderivaten und ihren physiologisch verträglichen Salzen eine breite therapeutische Anwendung gefunden. Es ist seit

langem bekannt, dass die biologische Aktivität der natürlich vorkommenden Diastereomeren der reduzierten Folate, zum Beispiel des (6S, α S)-Diastereomeren der Tetrahydrofolsäure, bei weitem am stärksten ist. Es ist daher zweckmässig, therapeutische Präparate bereitzustellen, in dem nur die aktivste Form enthalten oder diese zumindest hoch angereichert ist.

Tetrahydrofolsäure wird industriell im allgemeinen durch heterogene Hydrierung der beiden Imingruppen im Pterinsystem von (α S)-Folsäure hergestellt, wobei man üblicherweise ein äquimolares Gemisch aus zwei Diastereomeren erhält, das heisst aus (6S, α S)-Tetrahydrofolsäure und (6R, α S)-Tetrahydrofolsäure. Das äquimolare Gemisch kann für pharmazeutische Zubereitungen verwendet werden. Man kann aber auch zuvor das gewünschte (6S, α S)-Diastereomere der Tetrahydrofolsäure durch fraktionierte Kristallisation anreichern oder in reiner Form gewinnen, wofür verschiedene Verfahren bekannt sind, siehe zum Beispiel EP-A-0 495 204. Dieses Verfahren kann aus oekonomischer Sicht insofern nicht überzeugen, als dann von vorneherein das (6R, α S)-Diastereomere anderweitig verwendet werden muss.

Um diesen Substanzverlust zu erniedrigen oder gar zu vermeiden, sind auch schon diastereoselektive (asymmetrische) Hydrierungen der Folsäure vorgeschlagen worden. So wird in der EP-A-0 551 642 beschrieben, auf einem Träger immobilisierte Rh(I)-Komplexe mit optisch aktiven Diphosphinen zur Hydrierung von Folsäure in wässriger Pufferlösung zu verwenden. Die optischen Ausbeuten erreichen bis zu etwa 50%, wobei aber berücksichtigt werden muss, dass diese Werte durch die Derivatisierung vor Bestimmung der optischen Ausbeute verfälscht sein können und nicht die Werte nach der Hydrierung darstellen. Nachteilig bei dieser heterogenen Hydrierung ist die auf den Einfluss des Trägermaterials zurückzuführende starke Schwankung der Diastereoselektivität, was die Reproduzierbarkeit erheblich beeinflusst. Ferner müssen niedrige Verhältnisse von Substrat zu Katalysator (hohe Katalysatormengen) angesetzt werden, weil bei einem Substrat/Katalysator-Verhältnis von > 40 sowohl die chemische Ausbeute als auch die optische Ausbeute drastisch absinken. Die Abtrennung, Reinigung und der Wiedereinsatz des Katalysators führt ebenfalls zu einer Verschlechterung von chemischer und optischer Ausbeute. Ein besonderer Nachteil ist die geringe Katalysatoraktivität, so dass trotz hoher Katalysatorkonzentrationen re-

lativ lange Reaktionszeiten benötigt werden. Das Verfahren ist daher nicht für den industriellen Massstab geeignet.

Aus den EP-A-0 256 982, EP-A-0 564 406 und EP-A-0 646 590 ist es bekannt, dass man Iridiummetallkomplexe mit chiralen Diphosphinliganden für die stereoselektive Hydrierung von prochiralen Iminen verwenden kann. Die Hydrierung von Imingruppen, die Teil eines aromatischen Ringsystems sind, ist jedoch nicht offenbart.

P. H. Boyle et al. beschreiben in Tetrahedron Vol. 44, No. 16 (1988) 5179-5188, dass bei der Hydrierung von Folsäuresilylestern mit einem asymmetrischen Rhodium/Diphosphinkomplex in benzolischer Lösung selbst in Gegenwart von Wasser keinerlei Wasserstoffaufnahme erfolgt und das Substrat unverändert zurückgewonnen wird.

Hydrierungen von Pterin und Pterinderivaten, wie zum Beispiel Folsäure, mit Wasserstoff in einem Reaktionsmedium und darin gelösten Hydrierkatalysatoren in Form von Metallkomplexen sind noch nicht bekannt, obwohl ein technischer Bedarf für ein solches Verfahren besteht.

Es wurde nun überraschend gefunden, dass man die Imingruppen im aromatischen Pterinsystem, insbesondere der Folsäure und der Folsäureester, in Gegenwart gelöster Metallkomplexe als Hydrierkatalysatoren mit Wasserstoff hydrieren kann, wenn man polare Reaktionsmedien verwendet, zum Beispiel ein wässriges oder ein alkoholisches Reaktionsmedium. Das Verfahren zeichnet sich durch überraschend kurze Reaktionszeiten bei erhöhten Umsätzen aus, was auf die hohe Katalysatoraktivität und -produktivität hinweist, die selbst bei erhöhten Verhältnissen von Substrat zu Katalysator beobachtet werden. Das Verfahren ist wirtschaftlich und reproduzierbar und eignet sich auch für einen industriellen Massstab.

Es wurde ferner überraschend gefunden, dass man unter diesen Reaktionsbedingungen selbst asymmetrische Hydrierungen durchführen kann und sogar hohe optische Ausbeuten erzielt werden, die über 50% ee oder de liegen können, wenn man als Hydrierkatalysatoren Metallkomplexe mit chiralen Liganden verwendet. Mit Hilfe einer asymmetrischen Hydrierung kann man zum Beispiel aus (α S)-Folsäure oder (α S)-Folsäureestern beziehungsweise (α S)-Folsäureestersalzen je nach optischer Induktion des Liganden Gemische von Diaste-

reomeren erhalten, in denen das (6R, α S)- beziehungsweise (6S, α S)-Diastereomere überwiegt. Geht man von (α R)-Folsäure oder (α R)-Folsäureestern beziehungsweise (α R)-Folsäureestersalzen aus, so erhält man Gemische, in denen das (6R, α R)- beziehungsweise (6S, α R)-Diastereomere überwiegt.

Ein erster Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Tetrahydropterin und Tetrahydropterinderivaten durch Hydrierung Pterin und Pterinderivaten mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man die Hydrierung in einem polaren Reaktionsmedium durchführt und in dem Reaktionsmedium lösliche Metallkomplexe als Hydrierkatalysatoren verwendet.

Die Hydrierung kann über Dihydropterinzwischenstufen verlaufen. Im Rahmen der Erfindung wird auch die Verwendung solcher Zwischenstufen beziehungsweise Dihydropterinene und Dihydropterinderivaten als Ausgangsverbindungen zur Hydrierung umfasst. Bei diesen Ausgangsverbindungen kann es sich um sämtliche Tautomeren handeln, zum Beispiel um 5,6-, 7,8- und 5,8-Dihydropterine und Dihydropterinderivate, und auch um Enamine (6-Aminoethenyl-tetrahydropterine und -derivate).

Polares Reaktionsmedium bedeutet im Rahmen der Erfindung bevorzugt ein wässriges oder alkoholisches Reaktionsmedium.

Ein bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Tetrahydrofolsäure, Tetrahydrofolsäuresalzen, Tetrahydrofolsäureestern oder Tetrahydrofolsäureestersalzen durch Hydrierung von Folsäure, Folsäuresalzen, Folsäureestern oder Folsäureestersalzen mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man die Hydrierung bei erhöhtem Druck in Gegenwart von im Reaktionsmedium gelösten Metallkomplexen als Hydrierkatalysatoren durchführt, mit der Massgabe, dass bei Verwendung von Folsäure und deren Carbonsäuresalzen ein wässriges, sowie bei Verwendung von Folsäureestern und Folsäureestersalzen ein alkoholisches Reaktionsmedium vorliegt.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von chiralen und Tetrahydropterinderivaten durch asymmetrische Hydrierung von prochiralen

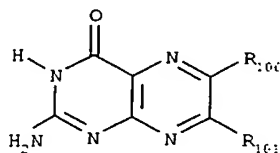
Pterinderivaten mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man die Hydrierung in einem polaren Reaktionsmedium durchführt und in dem Reaktionsmedium lösliche Metallkomplexe als Hydrierkatalysatoren verwendet, wobei die Metallkomplexe chirale Liganden enthalten. Prochirale Pterinderivate für die asymmetrische Hydrierung sind hauptsächlich in 6-, 7-, oder in 6- und 7-Stellung substituierte Pterine.

Ein anderer bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von chiraler Tetrahydrofolsäure, chiralen Tetrahydrofolsäuresalzen, Tetrahydrofolsäureestern oder Tetrahydrofolsäureestersalzen durch asymmetrische Hydrierung von Folsäure, Folsäuresalzen, Folsäureestern oder Folsäureestersalzen mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man die Hydrierung bei erhöhtem Druck in Gegenwart von im Reaktionsmedium gelösten Metallkomplexen als Hydrierkatalysatoren durchführt, wobei die Metallkomplexe chirale Liganden enthalten, mit der Massgabe, dass bei Verwendung von Folsäure und deren Carbonsäuresalzen ein wässriges, sowie bei Verwendung von Folsäureestern und Folsäureestersalzen ein alkoholisches Reaktionsmedium vorliegt.

Wenn man (α S)- oder (α R)-Folsäure oder deren Carbonsäuresalze, Folsäureester oder Folsäureestersalze als Ausgangsprodukt für die Hydrierung einsetzt, enthalten die Reaktionsprodukte je nach optischer Induktion durch den Liganden im Metallkomplex einen Überschuss der (6S, α S)- (6R, α S), oder (6S, α R)-, (6R, α R)- Diastereomeren. Wenn man ein äquimolares Gemisch der (α S)- und (α R)-Folsäure oder deren Carbonsäuresalze, Folsäureester und Folsäureestersalze einsetzt, enthalten die Reaktionsprodukte je nach optischer Induktion durch den Liganden im Metallkomplex entweder einen Überschuss der (6R, α S), (6R, α R)- oder der (6S, α S), (6S, α R)-Diastereomeren.

Optischer Überschuss bei der asymmetrischen Hydrierung bedeutet im Rahmen der Erfindung, dass im Gemisch der Diastereomeren ein Diastereomer oder ein Diastereomerenpaar überwiegt. Bevorzugt beträgt das Verhältnis des einen zu dem anderen Diastereomeren oder Diastereomerenpaar mindestens 55:45, besonders bevorzugt mindestens 60:40, und insbesondere bevorzugt mindestens 75:25.

Pterin und prochirale Pterine sind bekannt oder nach bekannten oder analogen Verfahren herstellbar. Prochirale Pterine sind entweder in der 6- oder der 7-, oder in der 6- und 7-Stellung substituiert. Prochirale Pterine können der Formel A entsprechen,



(A),

worin R_{101} H ist oder unabhängig die Bedeutung von R_{100} hat, und R_{100} einen über ein C-, O- oder N-Atom gebundenen organischen Rest mit 1 bis 50 C-Atomen darstellt, der nicht unterbrochen oder der durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus -O-, -NH-, -N(C₁-C₄-Alkyl)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -NHC(O)O-, -OC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -C(O)N(C₁-C₄-Alkyl)-, -N(C₁-C₄-Alkyl)C(O)-, -N(C₁-C₄-Alkyl)C(O)O-, -OC(O)N(C₁-C₄-Alkyl)-, -N(C₁-C₄-Alkyl)C(O)N(C₁-C₄-Alkyl)- unterbrochen ist, und der unsubstituiert oder mit F, Cl, Br, -CN, -OCN, -NCO, -OH, -NH₂, -NHC₁-C₄-Alkyl, -N(C₁-C₄-Alkyl)₂, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Hydroxyalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, -C(O)OH, -C(O)OM₁₀₀, -C(O)OC₁-C₄-Alkyl, -C(O)NH₂, -C(O)NHC₁-C₄-Alkyl, -C(O)N(C₁-C₄-Alkyl)₂, R_{102} -C(O)O-, R_{102} -OC(O)O-, R_{102} -C(O)NH-, R_{102} -C(O)N(C₁-C₄-Alkyl)-, R_{102} -NHC(O)NH-, R_{103} C(O)- oder -CH(O) substituiert ist,

M_{100} für Li, K, Na, NH₄⁺, oder Ammonium mit 1 bis 16 C-Atomen steht,

R_{102} für C₁-C₈-Alkyl, C₅- oder C₆-Cycloalkyl, Phenyl oder Benzyl steht, und

R_{103} C₁-C₄-Alkyl, Phenyl oder Benzyl bedeutet.

R_{100} enthält als organischen Rest bevorzugt 1 bis 30 C-Atome, besonders bevorzugt 1 bis 20 C-Atome, und insbesondere bevorzugt 1 bis 12 C-Atome, und gegebenenfalls wenigstens 1 Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe O, N und P. Beispiele für organische Reste sind Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Phenyl, Naphtyl, Phenylalkyl und Naphtylalkyl, sowie entsprechende Heteroreste mit Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe O und N.

Die C₁-C₄-Alkylgruppe bedeutet bevorzugt Methyl oder Ethyl. R_{100} steht bevorzugt für H. M_{100} als Ammonium mit 1 bis 16 C-Atomen kann zum Beispiel H₃N(C₁-C₄-Alkyl)⁺, H₂N(C₁-C₄-Alkyl)₂⁺, HN(C₁-C₄-Alkyl)₃⁺ oder N(C₁-C₄-Alkyl)₄⁺ sein; wobei Alkyl bevorzugt Methyl, Ethyl

oder n-Butyl ist. R_{102} enthält als Alkyl bevorzugt 1 bis 4 C-Atome und kann zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl und Butyl sein. R_{103} bedeutet bevorzugt Methyl, Ethyl oder Phenyl.

Eine bevorzugte Untergruppe von Verbindungen der Formel A sind solche, worin R_{101} für H steht und R_{100} -CH₃, Phenyl, -CH=O, gegebenenfalls mit Acetyl, Trifluoracetyl oder =O substituiertes C₂-C₆-Mono- oder Polyhydroxyalkyl, -C(O)-C₁-C₄-Alkyl, -C(O)OH, C(O)OC₁-C₄-Alkyl, -C(O)NH₂, -C(O)NHC₁-C₄-Alkyl, -C(O)N(C₁-C₄-Alkyl)₂, -CH₂(CH₂)_{0,1}-OH, -CH₂(CH₂)_{0,1}-NH₂, -CH₂(CH₂)_{0,1}-NHC₁-C₄-Alkyl, oder -CH(R_{104})-(R_{105})-p-C₆H₄-C(O)- R_{106} bedeutet,

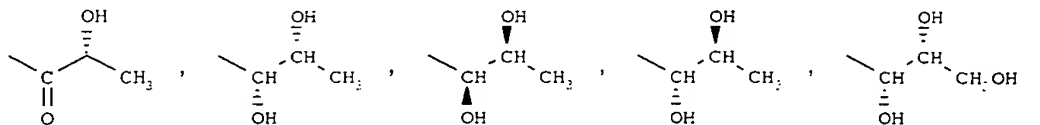
R_{104} H, Methyl oder Ethyl darstellt,

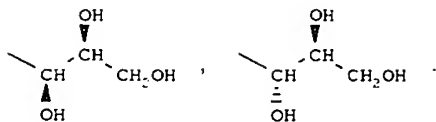
R_{105} eine direkte Bindung, -CH₂-, -O-, -NH-, -NCH₃-, -N[HC(O)]-, -N[CH₃C(O)]-, -N[CF₃C(O)]-, -NHC(O)-, oder -OC(O)- bedeutet, und

R_{106} für -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, oder -NHR₁₀₇ steht, worin R_{107} ein über ein α -Kohlenstoffatom gebundener Rest einer natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure oder eines Peptids aus natürlichen oder unnatürlichen Aminosäuren mit 2 bis 12 Aminosäureeinheiten ist.

Das Mono- oder Polyhydroxyalkyl enthält bevorzugt 2 bis 4 C-Atome und bevorzugt 1 bis 4 an verschiedene C-Atome gebundene OH-Gruppen.

Einige Beispiele für R_{100} in Formel A sind -CHO, -C(O)-CH₃, -CH₂-NH₂, -CH₂CH₂-NH₂, -CH₂-OH, -CH₂CH₂-OH, -C(O)-OH, -CH₂-C(O)-OH, -C(O)-NH₂, -CH₂-C(O)-NH₂, -CH₂-p-C₆H₄-C(O)OH (Pteroinsäure), -CH₂CH₂-p-C₆H₄-C(O)OH, -CH₂CH₂-p-C₆H₄-C(O)-NH-CH(CO₂H)-CH₂CH₂-C(O)OH (Homofolsäure), -C(O)-CH(OH)-CH₃, Biopterine mit R_{100} gleich -CH(OH)-CH(OH)-CH₃, und Neopterine mit R_{100} gleich -CH(OH)-CH(OH)-CH₂-OH, sowie CH₂-p-C₆H₄-C(O)-NH-CH(CO₂H)-CH₂CH₂-C(O)OH (Folsäure). Die chiralen C-Atome der Biopterine und Neopterine können als Racemate oder optische Isomere vorliegen, zum Beispiel





Metallkomplexe als lösliche Hydrierkatalysatoren sind allgemein bekannt. Sie enthalten im wesentlichen d-8 Metalle; besonders bevorzugt d-8 Metalle ausgewählt aus der Gruppe Rhodium (Rh), Iridium (Ir) und Ruthenium (Ru).

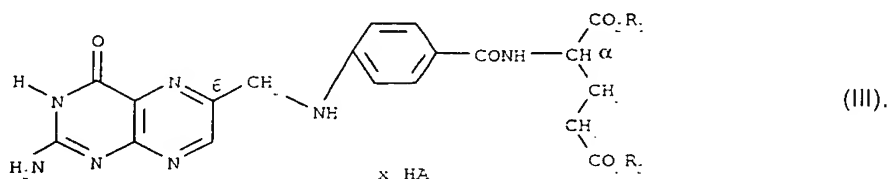
Liganden für Metallkomplexe als lösliche Hydrierkatalysatoren sind ebenfalls allgemein bekannt. Die Liganden enthalten häufig tertiäre Amin- und/oder Phosphingruppen als komplexbildende Gruppen, wobei die Liganden mit dem Metallatom einen 5- bis 10-, und bevorzugt 5- bis 7-gliedrigen Ring bilden. Bevorzugt sind Liganden, die eine tertiäre Amingruppe und eine tertiäre Phosphingruppe oder zwei tertiäre Phosphingruppen enthalten.

Besonders bevorzugt sind organische achirale oder chirale ditertiäre Diphosphinliganden. Chirale ditertiäre Diphosphinliganden bedeutet im Rahmen der Erfindung, dass das Diphosphin wenigstens ein chirales Element aufweist und wenigstens zwei optische Isomere umfasst. Die optische Isomerie kann zum Beispiel durch stereogene Zentren (asymmetrische C-Atome), Atropisomerie oder planare Chiralität bedingt sein. Stereogene Zentren können in den Phosphinsubstituenten und/oder im Gerüst und/oder Seitengruppen des Gerüsts des Diphosphins vorhanden sein. Mit der Auswahl an Enantiomeren oder Diastereomeren wird die optische Induktion bei der Hydrierung beeinflusst. Wenn diese nicht vorhergesagt werden kann, kann die optische Induktion durch einen einfachen Testversuch ermittelt werden.

Folsäure kann als reine (α S)- oder (α R)-Folsäure oder in jedem beliebigen Mischungsverhältnis beider Enantiomeren eingesetzt werden. Entsprechende Folsäureester sind durch übliche Veresterungsverfahren erhältlich. Die Folsäureester können die gleichen Kohlenwasserstoffreste oder Heterokohlenwasserstoffreste in der Estergruppe enthalten, wie es nachfolgend für die Verbindungen der Formel III beschrieben ist, einschliesslich der Bevorzugungen. Bevorzugt sind (α S)-Folsäure und (α S)-Folsäureester.

Die Folsäure kann auch in Form ihrer Carbonsäuresalze vorliegen. Geeignet sind zum Beispiel Alkalimetall- und Erdalkalimetall- sowie Ammoniumsalze. Unter den Alkalimetall- und Erdalkalimetallsalzen sind die Natrium-, Kalium-, Magnesium- und Calciumsalze bevorzugt. Unter den Ammoniumsalzen sind NH_4^+ und die Kationen von primären, sekundären und tertiären Aminen sowie quarternäres Ammonium geeignet. Die Amine können zum Beispiel 1 bis 30 C-Atome, bevorzugt 1 bis 24 C-Atome, und das quarternäre Ammonium kann zum Beispiel 4 bis 40, und bevorzugt 4 bis 32 C-Atome aufweisen. Einige Beispiele für Ammonium sind Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, n-Butyl-, n-Hexyl-, n-Octyl-, Phenyl-, Benzyl-, Dimethyl-, Diethyl-, Di-n-propyl-, Di-n-butyl-, Di-n-hexyl-, Di-n-octyl-, Methyl-ethyl-, Methyl-n-butyl-, Methyl-n-octyl-, Tetra- oder Pentamethylen-, Trimethyl-, Triethyl-, Tri-n-butyl-, Trin-octyl-, Tetramethyl-, Tetra-n-butyl-, Tetra-n-octyl- und Trimethyl-n-octyl-ammonium. Die Amingruppen der Folsäuresalze können zusätzlich auch mit ein- bis dreibasischen anorganischen oder organischen Säuren ein Salz bilden, und die Gruppe $x \text{ HA}$ enthalten, wobei x und HA die nachfolgend für Folsäureestersalze der Formel III angegebenen Bedeutungen hat, einschliesslich der Bevorzugungen.

Die Folsäureestersalze in Form ihrer Enantiomeren oder deren Mischungen können der Formel III entsprechen,



worin R_1 oder R_2 H sind, und eines von R_1 oder R_2 , oder beide R_1 und R_2 einen monovalenten Kohlenwasserstoffrest oder einen über ein C-Atom gebundenen Heterokohlenwasserstoffrest mit Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe -O-, -S- und -N- darstellen, HA für eine ein- bis dreibasische anorganische oder organische Säure steht, und x eine ganze Zahl von 1 bis 6 oder gebrochene Zahl zwischen 0 und 6 bedeutet.

Bevorzugt stellen R_1 und R_2 einen Kohlenwasserstoffrest dar. Bei R_1 und R_2 als Kohlenwasserstoffrest kann es sich um aliphatische Reste mit 1 bis 20, bevorzugt 1 bis 12, besonders bevorzugt 1 bis 8, und insbesondere bevorzugt 1 bis 4 C-Atome; um cycloalipha-

tische oder cycloaliphatisch-aliphatische Reste mit 3 bis 8 Ringkohlenstoffatomen und 1 bis 6 C-Atomen im aliphatischen Rest, um aromatische Kohlenwasserstoffreste mit 6 bis 14 C-Atomen, besonders bevorzugt 6 bis 10 C-Atomen, oder um aromatisch-aliphatische Reste mit 7 bis 15 C-Atomen, besonders bevorzugt 7 bis 10 C-Atomen handeln.

Bei dem Heterokohlenwasserstoffrest kann es sich um Heteroalkyl mit 2 bis 16 C-Atomen, bevorzugt 2 bis 10 C-Atomen, und besonders bevorzugt 2 bis 6 C-Atomen; um heterocycloaliphatische Reste mit 3 bis 8, bevorzugt 5 oder 6 Ringgliedern; um heterocycloaliphatisch-aliphatische Reste mit 3 bis 8, bevorzugt 5 oder 6 Ringgliedern, und 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 C-Atomen im aliphatischen Rest; um heteroaromatische Reste mit bevorzugt 4 bis 13 C-Atomen, und besonders bevorzugt 4 bis 9 C-Atomen und wenigstens einem Heteroatom; und um heteroaromatisch-aliphatische Reste mit bevorzugt 4 bis 13 C-Atomen, und besonders bevorzugt 4 bis 9 C-Atomen und wenigstens einem Heteroatom, und 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 C-Atomen im aliphatischen Rest handeln; wobei die Heteroreste wenigstens ein Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe -O-, -S- und -N- und bevorzugt -O- und -N- enthalten.

Die Kohlenwasserstoffreste können zum Beispiel ausgewählt sein aus der Gruppe lineares und verzweigtes C₁-C₁₈-Alkyl, C₃-C₈- und bevorzugt C₄-C₇-Cycloalkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₆-Alkyl und bevorzugt C₄-C₇-Cycloalkyl-C₁-C₄-Alkyl, C₆-C₁₀-Aryl oder C₇-C₁₂-Aralkyl.

Die Heterokohlenwasserstoffreste können zum Beispiel ausgewählt sein aus der Gruppe C₂-C₁₆-Heteroalkyl, C₂-C₇- und bevorzugt C₄-C₅-Heterocycloalkyl, C₄-C₇- und bevorzugt C₄-C₅-Heterocycloalkyl-C₁-C₆-Alkyl, C₄-C₉- und bevorzugt C₄-C₅-Heteroaryl, und C₅-C₁₂- und bevorzugt C₅-C₁₀-Heteroaralkyl, wobei die Heteroreste 1 bis 3 und bevorzugt 1 oder 2 Heteroatome aus der Gruppe -O- und -N- enthalten.

R₁ und R₂ können lineares oder verzweigtes Alkyl sein, das bevorzugt 1 bis 12, bevorzugter 1 bis 8, und besonders bevorzugt 1 bis 4 C-Atome enthält. Beispiele sind Methyl, Ethyl, und die Isomeren von Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Decyl, Dodecyl, Tetradecyl, Hexadecyl, Octadecyl und Eicosyl. Bevorzugt ist das Alkyl linear und bevorzugt ist das Alkyl Methyl, Ethyl, n-Propyl und n-Butyl.

R₁ und R₂ enthalten als Cycloalkyl bevorzugt 4 bis 7 und besonders bevorzugt 5 oder 6 Ringkohlenstoffatome. Beispiele für Cycloalkyl sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl. Besonders bevorzugt ist Cyclohexyl.

R₁ und R₂ enthalten als Cycloalkyl-alkyl bevorzugt 4 bis 7 und besonders bevorzugt 5 oder 6 Ringkohlenstoffatome, und bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt 1 oder 2 C-Atome im aliphatischen Rest. Beispiele für Cycloalkyl-alkyl sind Cyclopropylmethyl oder -ethyl, Cyclobutylmethyl oder -propyl, Cyclopentylmethyl oder -ethyl, Cyclohexylmethyl oder -ethyl, Cycloheptylmethyl und Cyclooctylmethyl. Besonders bevorzugt ist Cyclohexylmethyl oder -ethyl.

R₁ und R₂ können als Aryl für Naphthyl und bevorzugt Phenyl stehen. R₁ und R₂ sind als Aralkyl bevorzugt Phenylalkyl mit bevorzugt 1 bis 4 C-Atomen im Alkyl. Beispiele sind Benzyl und β -Phenylethyl.

R₁ und R₂ können als Heteroalkyl zum Beispiel C₁-C₄-Alkyl-X₁-C₂-C₄-alkyl sein, worin X₁ für O oder NC₁-C₄-Alkyl steht. Beispiele sind Methoxyethyl und Ethoxyethyl.

R₁ und R₂ können als Heterocycloalkyl zum Beispiel Pyrrolidinyll, Piperidinyll, Morpholinyl, Tetrahydropyranyl oder Piperazinyl sein.

R₁ und R₂ können als Heterocycloalkyl-alkyl zum Beispiel Pyrrolidinylmethyl oder -ethyl, Piperidinylmethyl oder -ethyl, Morpholinylmethyl oder -ethyl, Tetrahydropyranyl-methyl oder -ethyl, oder Piperazinylmethyl oder -ethyl sein.

R₁ und R₂ können als Heteroaryl zum Beispiel Thiophenyl, Furanyl, Pyranyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Indolyl, Chinolinyl, Oxazolyl oder Isooxazolyl sein.

R₁ und R₂ können als Heteroaralkyl zum Beispiel Furanylmethyl oder -ethyl, Pyranylmethyl oder -ethyl, Pyrrolylmethyl oder -ethyl, Imidazolylmethyl oder -ethyl, Pyridinylmethyl oder -ethyl, Pyrimidinylmethyl oder -ethyl, Pyrazinylmethyl oder -ethyl, Indolylmethyl oder -ethyl, Chinolinylmethyl oder -ethyl sein.

1301/99

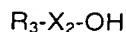
Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel III sind solche, worin R_1 und R_2 unabhängig voneinander C_1 - C_4 -Alkyl, C_5 - oder C_6 -Cycloalkyl, Phenyl, C_1 - C_4 -Alkylphenyl, Benzyl oder C_1 - C_4 -Alkylbenzyl darstellen. Bevorzugt sind R_1 und R_2 gleiche Reste. Ganz besonders bevorzugt stellen R_1 und R_2 C_1 - C_4 -Alkyl dar, zum Beispiel Methyl oder Ethyl.

In Formel III bedeutet x bevorzugt eine ganze Zahl von 1 bis 4 oder eine gebrochene Zahl zwischen 0,2 und 4, besonders bevorzugt eine ganze Zahl von 1 bis 3 oder eine gebrochene Zahl zwischen 0,5 und 3, und ganz besonders bevorzugt 1 oder 2 oder eine gebrochene Zahl zwischen 0,5 und 2.

Wenn sich die Säure HA in Formel III von einer anorganischen Säure ableitet, so kann es sich zum Beispiel um HCl, HBr, HI, H_2SO_3 , H_2SO_4 , H_2CO_3 , HNO_3 , H_3PO_3 , H_3PO_4 , HF oder H_2PF_6 handeln.

HA in Formel III stellt bevorzugt eine organische Säure dar. Die organischen Säuren leiten sich bevorzugt von Carbonsäuren, Sulfonsäuren, und Phosphonsäuren ab, die 1 bis 18, bevorzugt 1 bis 12, und besonders bevorzugt 1 bis 8 C-Atome enthalten.

Die organischen Säuren entsprechen bevorzugt der Formel IV,



(IV),

worin X_2 für $-C(O)-$, $-S(O)_2-$ oder $-P(O)OH-$ steht, und

~~R_3 unsubstituiertes oder mit Halogen, besonders Fluor oder Chlor, Hydroxyl, Carboxyl, Nitril, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder C_1 - C_4 -Halogenalkyl substituiertes, lineares oder verzweigtes C_1 - C_{18} - und bevorzugt C_1 - C_{12} -Alkyl, C_3 - C_8 - und bevorzugt C_4 - C_7 -Cycloalkyl, C_3 - C_8 - und bevorzugt C_4 - C_7 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -Alkyl, C_6 - C_{10} -Aryl oder C_7 - C_{12} -Aralkyl bedeutet.~~

R_3 kann lineares oder verzweigtes Alkyl sein, das bevorzugt und besonders bevorzugt 1 bis 4 C-Atome enthält. Beispiele sind Methyl, Ethyl, und die Isomeren von Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Decyl, Dodecyl, Tetradecyl, Hexadecyl, Octadecyl und Eicosyl. Bevorzugt ist das Alkyl linear und bevorzugt ist das Alkyl Methyl, Ethyl, n-Propyl und n-Butyl.

R₃ enthält als Cycloalkyl bevorzugt 4 bis 7 und besonders bevorzugt 5 oder 6 Ringkohlenstoffatome. Beispiele für Cycloalkyl sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl. Besonders bevorzugt ist Cyclohexyl.

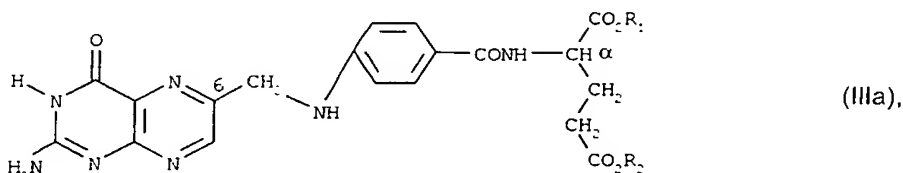
R₃ enthält als Cycloalkyl-alkyl bevorzugt 4 bis 7 und besonders bevorzugt 5 oder 6 Ringkohlenstoffatome, und bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt 1 oder 2 C-Atome im aliphatischen Rest. Beispiele für Cycloalkyl-alkyl sind Cyclopropylmethyl oder -ethyl, Cyclobutylmethyl oder -propyl, Cyclopentylmethyl oder -ethyl, Cyclohexylmethyl oder -ethyl, Cycloheptylmethyl und Cyclooctylmethyl. Besonders bevorzugt ist Cyclohexylmethyl oder -ethyl.

R₃ kann als Aryl für Naphthyl und bevorzugt Phenyl stehen. R₂ ist als Aralkyl bevorzugt Phenylalkyl mit bevorzugt 1 bis 4 C-Atomen im Alkyl. Beispiele sind Benzyl und β -Phenylethyl.

X₂ in Formel IV steht besonders bevorzugt für -S(O)₂-.

Einige bevorzugte Beispiele für organische Säuren sind Essig-, Propion-, Butter-, Mono-, Di- und Trichloressig-, Mono-, Di- und Trifluoressig-, Hydroxyessig-, Oxal-, Malon-, Cyclohexanmono- und dicarbonsäure, Benzoesäure, Phthal- und Terephthalsäure, Trifluormethylbenzoesäure, Phenylessigsäure, Phenylphosphonsäure, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-, Methylphenyl-, Trifluormethylphenyl-, Mono-, Di- und Trichlormethyl-, und Mono-, Di- und Trifluormethylsulfonsäure. Besonders bevorzugt sind unsubstituierte und substituierte Phenylsulfonsäuren.

Die (α S)- beziehungsweise (α R)-Enantiomeren der Folsäureester können der Formel IIIa entsprechen,



worin R_1 und R_2 die für die Verbindungen der Formel III angegebenen Bedeutungen haben, einschliesslich der Bevorzugungen.

Die Folsäure oder deren Carbonsäuresalze, Folsäureester und Folsäureestersalze und deren Enantiomere können teilweise oder vollständig im Reaktionsmedium gelöst sein. Bei teilweiser Lösung liegt eine Suspension oder Emulsion vor. Es hat sich als zweckmässig erwiesen, dass Folsäure oder deren Carbonsäuresalze, Folsäureester und Folsäureestersalze wenigstens zu 0,5 g pro Liter Lösungsmittel im Reaktionsmedium, bevorzugt wenigstens zu 1 g pro Liter, besonders bevorzugt wenigstens zu 5 g pro Liter und insbesondere bevorzugt wenigstens zu 10 g pro Liter gelöst sind.

Das Verfahren kann unter einem Wasserstoffdruck von 1 bis 500, bevorzugt 1 bis 150, besonders bevorzugt 1 bis 120, und insbesondere bevorzugt 5 bis 100 bar durchgeführt werden.

Die Reaktionstemperatur kann zum Beispiel 0 bis 150 °C, bevorzugt 10 bis 120 °C und besonders bevorzugt 10 bis 100 °C betragen.

Die Katalysatormenge richtet sich hauptsächlich nach der gewünschten Reaktionszeit und nach wirtschaftlichen Überlegungen. Höhere Katalysatormengen begünstigen im wesentlichen kürzere Reaktionszeiten. Das molare Verhältnis von Substrat zu Katalysator kann zum Beispiel 10 bis 100000, bevorzugt 20 bis 20000, besonders bevorzugt, 50 bis 10000 und insbesondere 100 bis 5000 betragen.

Wässriges Reaktionsmedium bedeutet im Rahmen der Erfindung, dass nur Wasser oder Wasser in Abmischung mit einem gegebenenfalls wassermischbaren organischen Lösungsmittel vorliegt. Der Anteil an Wasser beträgt bevorzugt wenigstens 30, besonders bevorzugt wenigstens 50 und insbesondere wenigstens 70 Volumenprozent. Ganz besonders bevorzugt enthält das Reaktionsmedium nur Wasser. Geeignete Lösungsmittel sind zum Beispiel Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol, Ethylenglykol, und Ethylenglykolmonomethylether; Ether wie Diethylether, Diisobutylether, Tetrahydrofuran und Dioxan; Sulfoxide und Sulfone wie Dimethylsulfoxid, Dimethylsulfon, Tetramethylensulfon; und N-substituierte

Carbonsäureamide und Lactame wie N-Methylpyrrolidon und Dimethylformamid. Wenn Lösungsmittel nicht mit Wasser mischbar sind, erfolgt eine Zweiphasenhydrierung.

Dem wässrigen Reaktionsmedium können Puffermittel, Basen und/oder Säuren zugesetzt werden. Die Reaktion kann zum Beispiel bei einem pH-Wert von 1 bis 10, bevorzugt 3 bis 9 und besonders bevorzugt 5 bis 8 durchgeführt werden. Geeignete Puffermittel sind insbesondere Phosphatpuffer; es können aber auch Carbonsäuren, Kohlensäure, Phosphorsäure und Borsäure verwendet werden. Geeignete Basen sind zum Beispiel Alkali- und Erdalkalimetallhydroxide, Amine, und Alkalimetallsalze von Carbonsäuren, Kohlensäure, Phosphorsäure und Borsäure. Geeignete Säuren sind zum Beispiel HCl, HBr, HI, HBF₄, HClO₄, Carbonsäuren (gegebenenfalls fluoridierte oder chlorierte Essigsäure, Benzoesäure, Zitronensäure), Borsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Schwefelsäure und Kohlensäure. Bei den Basen und Säuren kann es sich auch um lösliche oder unlösliche Polymere wie zum Beispiel Ionenaustauscher handeln. Die Menge an Basen, Säuren und/oder Puffermitteln kann zum Beispiel 0 bis 2, bevorzugt 0 bis 1, und besonders bevorzugt 0 bis 0,5 Mol pro Liter Wasser betragen.

Alkoholisches Reaktionsmedium bedeutet im Rahmen der Erfindung die Gegenwart eines Alkohols, alleine oder in Abmischung mit einem anderen mischbaren organischen Lösungsmittel. Geeignete Alkohole sind aliphatische, cycloaliphatische, cycloaliphatisch-aliphatische und araliphatische Alkohole. Einige bevorzugte Beispiele sind Methanol, Ethanol, n- oder i-Propanol, n-, i- oder t-Butanol, Pentanol, Hexanol, Cyclohexanol, Cyclohexandiol, Hydroxymethyl- oder Dihydroxymethylcyclohexan, Benzylalkohol, Ethylenglykol, Diethylenglykol, Propandiol, Butandiol, Ethylenglykolmonomethyl- oder monoethylether, und Diethylenglykolmonomethyl- oder monoethylether. Bevorzugt sind Methanol und Ethanol. Der Anteil an einem Alkohol beträgt bevorzugt wenigstens 30, besonders bevorzugt wenigstens 50 und insbesondere wenigstens 70 Volumenprozent. Ganz besonders bevorzugt wird nur ein Alkohol verwendet. Wenn ein Lösungsmittel nicht mit Alkohol mischbar ist, erfolgt eine Zweiphasenhydrierung.

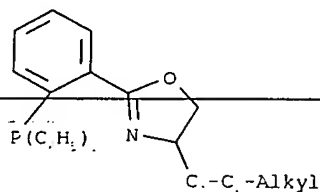
Geeignete organische Lösungsmittel sind zum Beispiel Ether wie Diethylether, Diisobutylether, Tetrahydrofuran und Dioxan; Sulfoxide und Sulfone wie Dimethylsulfoxid, Dimethylsulfon, Tetramethylensulfon; N-substituierte Carbonsäureamide und Lactame wie N-Methylpyrrolidon und Dimethylformamid; Ketone wie Aceton oder Methylisobutylketon; und

Carbonsäureester wie Essigsäuremethylester, Essigsäureethylester, Propionsäuremethylester.

Bevorzugte Katalysatormetalle sind Rhodium, Iridium und Ruthenium. Unter Katalysatoren werden auch Katalysatorvorläufer verstanden, die vor oder bei der Hydrierung durch den Kontakt mit Wasserstoff in katalytisch aktive Spezies umgewandelt werden.

Es ist bekannt, dass die katalytischen Eigenschaften der verwendeten Diphosphinkatalysatoren durch die Zugabe von Metallhalogeniden und Ammoniumhalogeniden beeinflusst werden können. Es kann daher vorteilhaft sein, dem Reaktionsgemisch Alkalimetall- oder Ammoniumchloride, -bromide oder -iodide zuzugeben, zum Beispiel LiCl, LiBr, LiI, NaI, NaBr oder Tetrabutylammoniumiodid. Die Menge kann zum Beispiel 0,001 bis 5 Mol pro Liter Lösungsmittel betragen. Ferner können andere Modifikatoren und Co-Katalysatoren zugegen sein, zum Beispiel Phthalimide, Hydantoin oder Parabansäure.

Geeignete Liganden für Metallkomplexe sind zum Beispiel tertiäre Phosphine, besonders Triarylphosphine, zum Beispiel Triphenyl-, Tritoluy- und Trixylylphosphin, und Tricycloalkylphosphine, zum Beispiel Tricyclohexylphosphin, sowie tertiäre Phosphane, zum Beispiel Tetramethylen- oder Pentamethylen-phenylphosphin. Besonders geeignet sind bidentate Liganden, wie zum Beispiel achirale oder chirale ditertiäre Diphosphine, oder Tertiärphosphinoimine. Beispiele für Letztere sind



die von A. Lightfoot et al. in Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, No. 20, Seiten 2897-2899 beschrieben sind.

Achirale ditertiäre Diphosphine und chirale ditertiäre Diphosphine für asymmetrische Hydrierkatalysatoren in einem alkoholischen Reaktionsmedium sind in grosser Zahl in der Lite-

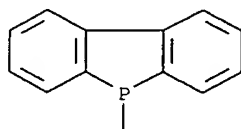
ratur beschrieben, siehe zum Beispiel H. Brunner und W. Zettlmeier, Handbook of Enantioselective Catalysis, Vol. II: Ligand References, VCH Verlagsgesellschaft mbH Weinheim (1993).

Bei den achiralen und chiralen ditertiären Diphosphinen kann es sich um solche handeln, bei denen die Phosphingruppen (a) an verschiedene C-Atome einer Kohlenstoffkette mit 2 bis 4 C-Atomen, oder (b) direkt oder über eine Brückengruppe $-CR_aR_b-$ in den Orthostellungen eines Cyclopentadienylrings oder an je einen Cyclopentadienyl eines Ferrocenyls gebunden sind, wobei R_a und R_b gleich oder verschieden sind und für H, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_4 -Fluoralkyl, C_5 - C_6 -Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, oder mit 1 bis 3 C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl stehen. R_b steht bevorzugt für Wasserstoff. R_a bedeutet bevorzugt C_1 - C_4 -Alkyl.

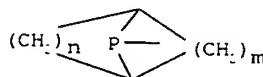
Die Phosphingruppen enthalten bevorzugt zwei gleiche oder verschiedene, bevorzugter gleiche unsubstituierte oder substituierte Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis 20, bevorzugt 1 bis 12 C-Atomen. Unter den ditertiären Diphosphinen sind solche besonders bevorzugt, worin die beiden Phosphingruppen zwei gleiche oder verschiedene Reste ausgewählt aus der Gruppe lineares oder verzweigtes C_1 - C_{12} -Alkyl; unsubstituiertes oder mit C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Alkoxy substituiertes C_5 - C_{12} -Cycloalkyl, C_5 - C_{12} -Cycloalkyl- CH_2- , Phenyl oder Benzyl; oder mit Halogen (zum Beispiel F, Cl und Br), C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Halogenalkyl (zum Beispiel Trifluormethyl), C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Halogenalkoxy (zum Beispiel Trifluormethoxy), $(C_6H_5)_3Si$, $(C_1-C_{12}-Alkyl)_3Si$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_{12}-Alkyl)$, $-NH(Phenyl)$, $-NH(Benzyl)$, $-N(C_1-C_{12}-Alkyl)_2$, $-N(Phenyl)_2$, $-N(Benzyl)_2$, Morpholiny, Piperidiny, Pyrrolidiny, Piperaziny, -Ammonium- X_3^- , $-SO_3M_1$, $-CO_2M_1$, $-PO_3M_1$, oder $-CO_2-C_1-C_6-Alkyl$ (zum Beispiel $-CO_2CH_3$) substituiertes Phenyl oder Benzyl enthalten, worin M_1 ein Alkalimetall oder Wasserstoff darstellt, und X_3^- das Anion einer einbasischen Säure ist. M_1 steht bevorzugt für H, Li, Na und K. X_3^- stellt als Anion einer einbasischen Säure bevorzugt Cl^- , Br^- , oder das Anion einer Monocarbonsäure dar, zum Beispiel Formiat, Acetat, Trichloracetat oder Trifluoracetat.

Die beiden Reste der Phosphingruppen können je zusammen auch unsubstituiertes oder mit Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Alkoxy substituiertes Tetramethylen, Pentamethylen oder 3-Oxa-pentan-1,5-diyl bedeuten. Die Substituenten sind bevorzugt in den Orthostellen zum P-Atom gebunden.

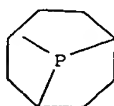
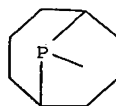
Bei den Phosphingruppen kann es sich auch um solche der Formeln



oder



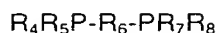
handeln, worin m und n unabhängig voneinander eine ganze Zahl von 2 bis 10 sind, und die Summe von $m+n$ 4 bis 12 und bevorzugt 5 bis 8 ist. Beispiele sind [3.3.1]- und [4.2.1]-Phobyl der Formeln



Beispiele für Alkyl, das bevorzugt 1 bis 6 C-Atome enthält, sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, und die Isomeren von Pentyl und Hexyl. Beispiele für gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Cycloalkyl sind Cyclopentyl, Cyclohexyl, Methyl- und Ethylcyclohexyl, und Dimethylcyclohexyl. Beispiele für mit Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl und Halogenalkoxy substituiertes Phenyl und Benzyl sind Methylphenyl, Dimethylphenyl, Trimethylphenyl, Ethylphenyl, Methylbenzyl, Methoxyphenyl, Dimethoxyphenyl, Trifluormethylphenyl, Bis-trifluormethylphenyl, Tris-trifluormethylphenyl, Trifluormethoxyphenyl und Bis-trifluormethoxyphenyl.

Bevorzugte Phosphingruppen sind solche, die gleiche oder verschiedene und bevorzugt gleiche Reste ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_6 -Alkyl, unsubstituiertes oder mit 1 bis 3 C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiertes Cyclopentyl oder Cyclohexyl, Benzyl und besonders Phenyl, das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 3 C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, F, Cl, C_1 - C_4 -Fluoralkyl oder C_1 - C_4 -Fluoralkoxy, enthalten.

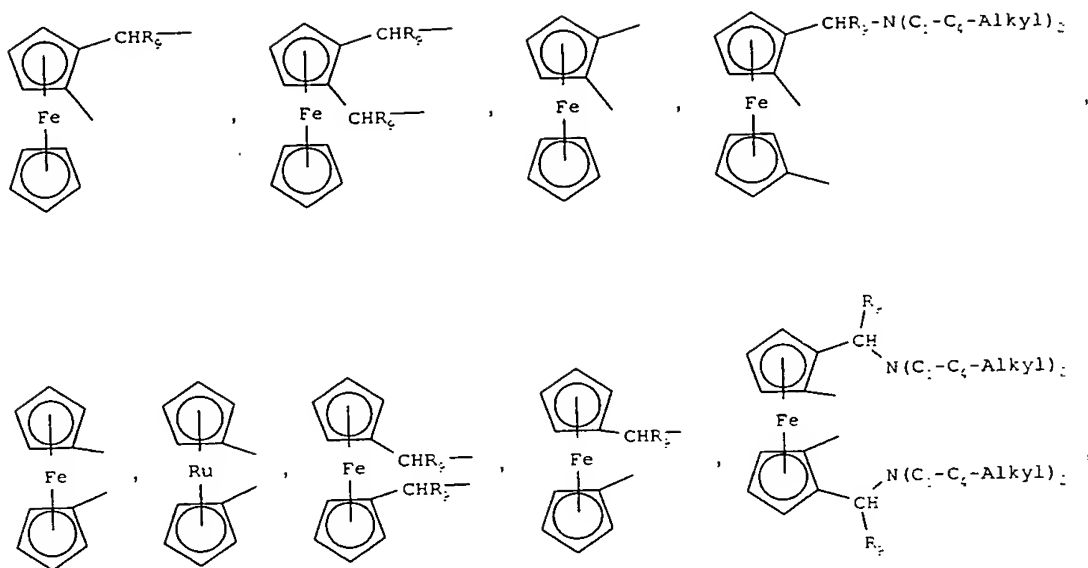
Die Diphosphine entsprechen bevorzugt der Formel IV,



(IV),

worin

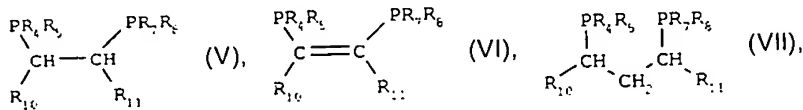
R_4 , R_5 , R_7 und R_8 unabhängig voneinander einen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 20 C-Atomen darstellen, die unsubstituiert oder substituiert sind mit Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Halogenalkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Halogenalkoxy, $(C_6H_5)_3Si$, $(C_1-C_{12}-Alkyl)_3Si$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_{12}-Alkyl)$, $-NH(Phenyl)$, $-NH(Benzyl)$, $-N(C_1-C_{12}-Alkyl)_2$, $-N(Phenyl)_2$, $-N(Benzyl)_2$, Morpholinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, -Ammonium- X_3^- , $-SO_3M_1$, $-CO_2M_1$, $-PO_3M_1$, oder $-CO_2-C_1-C_6-Alkyl$, worin M_1 ein Alkalimetall oder Wasserstoff darstellt, und X_3^- das Anion einer einbasischen Säure ist; oder R_4 und R_5 sowie R_7 und R_8 je zusammen unsubstituiertes oder mit Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Alkoxy substituiertes Tetramethylen, Pentamethylen oder 3-Oxa-pentan-1,5-diyl bedeuten; und R_6 unsubstituiertes oder mit C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_5 - oder C_6 -Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl oder Benzyl substituiertes C_2 - C_4 -Alkylen; unsubstituiertes oder mit C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl substituiertes 1,2- oder 1,3-Cycloalkylen, 1,2- oder 1,3-Cycloalkenylen, 1,2- oder 1,3-Bicycloalkylen oder 1,2- oder 1,3-Bicycloalkenylen mit 4 bis 10 C-Atomen; unsubstituiertes oder mit C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl substituiertes 1,2- oder 1,3-Cycloalkylen, 1,2- oder 1,3-Cycloalkenylen, 1,2- oder 1,3-Bicycloalkylen oder 1,2- oder 1,3-Bicycloalkenylen mit 4 bis 10 C-Atomen, an deren 1- und/oder 2-Stellungen oder an deren 3-Stellung Methylen oder C_2 - C_4 -Alkyliden gebunden ist; in den 2,3-Stellungen mit $R_9R_{10}C(O)_2$ substituiertes 1,4-Butylen, das in den 1- und/oder 4-Stellungen unsubstituiert oder mit C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl substituiert ist, und wobei R_9 und R_{10} unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl darstellt; 3,4- oder 2,4-Pyrrolidinylen oder Methylen-4-pyrrolidin-4-yl, deren N-Atom substituiert ist mit Wasserstoff, C_1 - C_{12} -Alkyl, Phenyl, Benzyl, C_1 - C_{12} -Alkoxy-carbonyl, C_1 - C_8 -Acyl, C_1 - C_{12} -Alkylaminocarbonyl; oder unsubstituiertes oder mit Halogen, $-OH$, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Phenyl, Benzyl, Phenoxy oder Benzyl-oxy substituiertes 1,2-Phenylen, 2-Benzyliden, 1,2-Xylylen, 1,8-Naphthylen, 2,2'-Dinaphthylen oder 2,2'-Diphenylen bedeutet; oder R_6 für einen Rest der Formeln

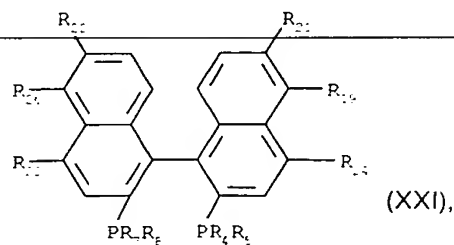
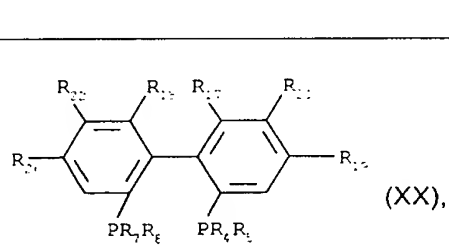
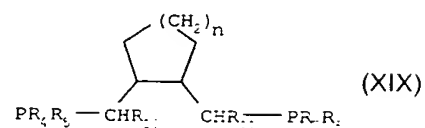
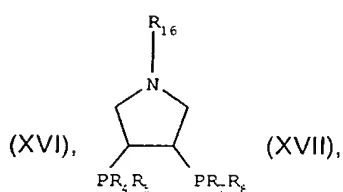
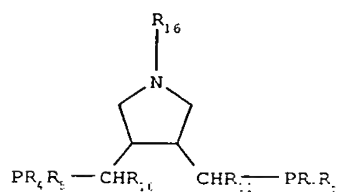
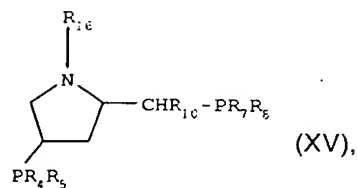
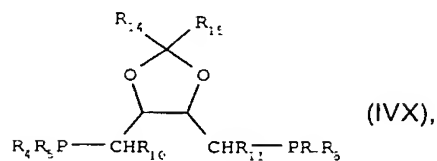
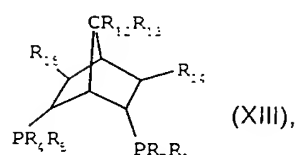
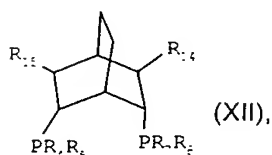
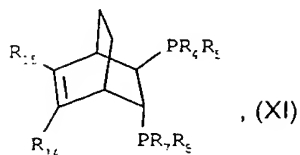
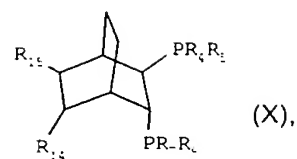
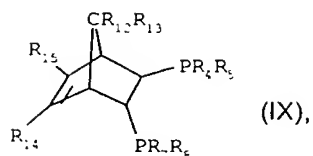
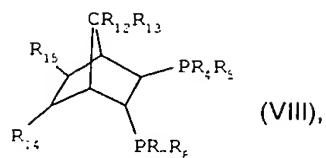


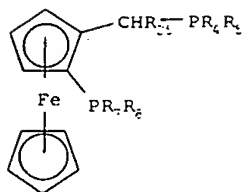
steht, worin R_9 Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_4 -Fluoralkyl, unsubstituiertes oder mit 1 bis 3 F, Cl, Br, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder Fluormethyl substituiertes Phenyl bedeutet.

Bevorzugt sind R_4 , R_5 , R_7 und R_8 gleiche oder verschiedene und insbesondere gleiche Reste, ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_6 -Alkyl, unsubstituiertes oder mit ein bis drei C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiertes Cyclopentyl oder Cyclohexyl, unsubstituiertes oder mit ein bis drei C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiertes Benzyl, und insbesondere unsubstituiertes oder mit ein bis drei C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, $-NH_2$, OH, F, Cl, C_1 - C_4 -Fluoralkyl oder C_1 - C_4 -Fluoralkoxy substituiertes Phenyl.

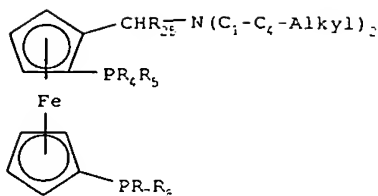
Eine bevorzugte Gruppe an achiralen und chiralen Diphosphinen sind solche der Formeln V bis XXIII,







(XXII),



(XXIII),

worin R_4 , R_5 , R_7 und R_8 die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, einschliesslich der Bevorzugungen,

R_{10} und R_{11} unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl oder unsubstituiertes oder mit ein bis drei C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiertes Benzyl oder Phenyl bedeuten,

R_{12} und R_{13} unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl darstellen,

R_{14} und R_{15} unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder unsubstituiertes oder mit ein bis drei C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiertes Benzyl oder Phenyl bedeuten,

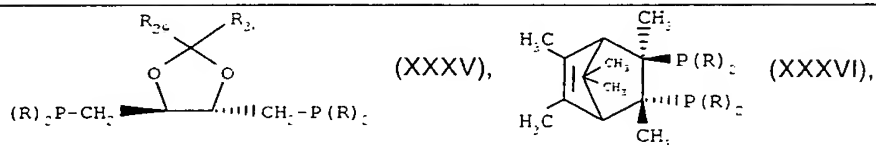
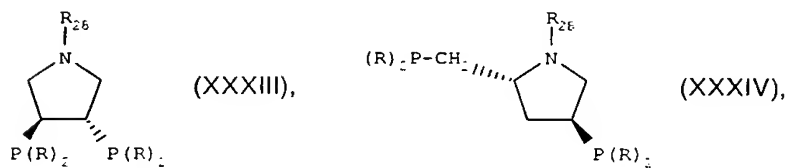
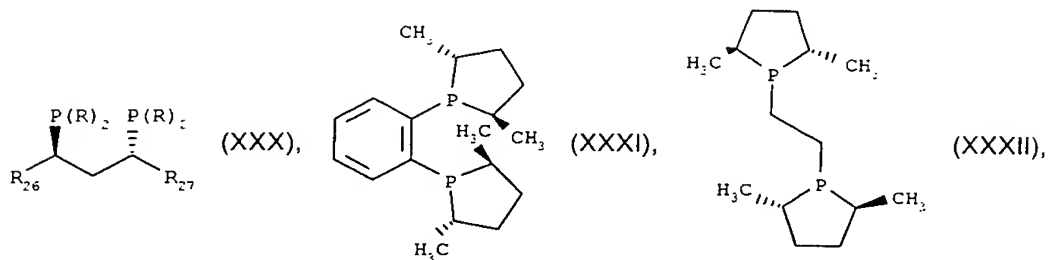
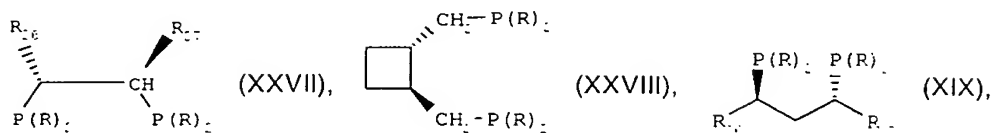
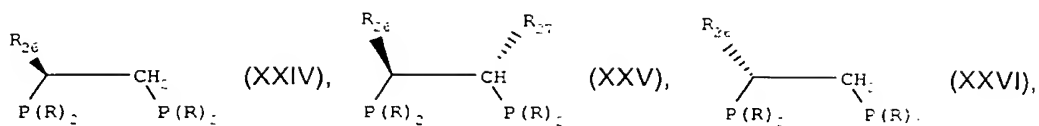
R_{16} Wasserstoff, C_1 - C_{12} -Alkyl, unsubstituiertes oder mit ein bis drei C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiertes Benzyl oder Phenyl, C_1 - C_{12} -Alkoxy-C(O)-, unsubstituiertes oder mit ein bis drei C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiertes Phenyl-C(O)- oder Benzyl-C(O)-, C_1 - C_{12} -Alkyl-NH-CO-, oder unsubstituiertes oder mit ein bis drei C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiertes Phenyl-NH-C(O)- oder Benzyl-NH-C(O)- darstellt,

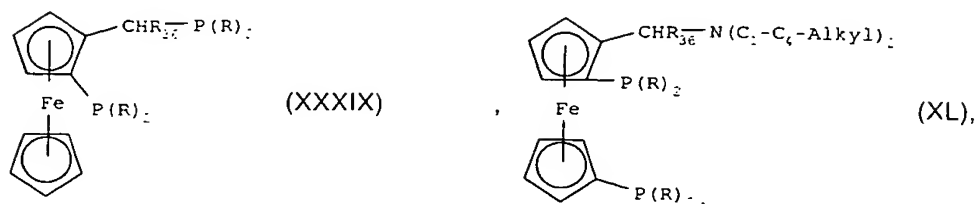
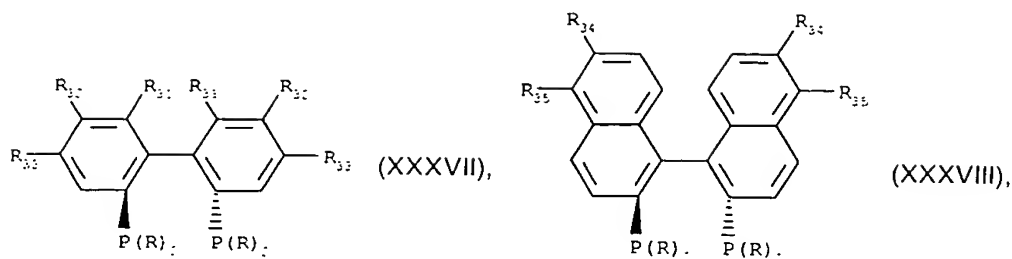
n für 0, 1 oder 2 steht,

R_{17} und R_{18} C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy sind, oder R_{17} und R_{18} zusammen Oxadimethylen bedeuten,

R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} und R_{24} unabhängig voneinander H, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_5 - oder C_6 -Cycloalkyl oder -alkoxy, Phenyl, Benzyl, Phenoxy, Benzyloxy, Halogen, OH, $-(CH_2)_3-C(O)-O-C_1-C_4$ -Alkyl, $-(CH_2)_3-C(O)-N(C_1-C_4-Alkyl)_2$ oder $-N(C_1-C_4-Alkyl)_2$ sind, oder R_{19} und R_{21} , und/oder R_{17} und R_{21} , und/oder R_{20} und R_{22} , und/oder R_{18} und R_{22} , oder R_{21} und R_{23} und/oder R_{22} und R_{24} je zusammen einen ankondensierten 5- oder 6-gliedrigen, mono- oder bicyclischen Kohlenwasserstoffring darstellen, und R_{25} C_1 - C_4 -Alkyl ist.

Einige bevorzugte Beispiele chiraler ditertiärer Diphosphine sind solche der nachfolgenden Formeln V bis XL:





worin

R für Cyclohexyl oder unsubstituiertes oder mit ein bis drei C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Tri-fluormethyl, oder ein $-NH_2$ (C_1-C_4 -Alkyl) $NH-$, (C_1-C_4 -Alkyl) $_2N$ - substituiertes Phenyl steht, R_{26} und R_{27} unabhängig voneinander C_1-C_4 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl und besonders bevorzugt Methyl bedeuten,

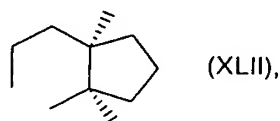
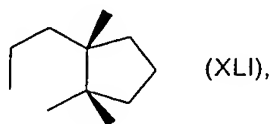
R_{28} C_1-C_8 -Alkyl, C_1-C_8 -Acyl oder C_1-C_8 -Alkoxycarbonyl darstellt,

R_{29} für Wasserstoff steht oder unabhängig die Bedeutung von R_{30} hat, und R_{30} C_1-C_4 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl darstellt,

R_{31} Methyl, Methoxy oder beide R_{31} zusammen Oxadimethylen bedeuten,

R_{32} und R_{33} unabhängig voneinander H, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy oder (C_1-C_4 -Alkyl) $_2N$ - darstellen,

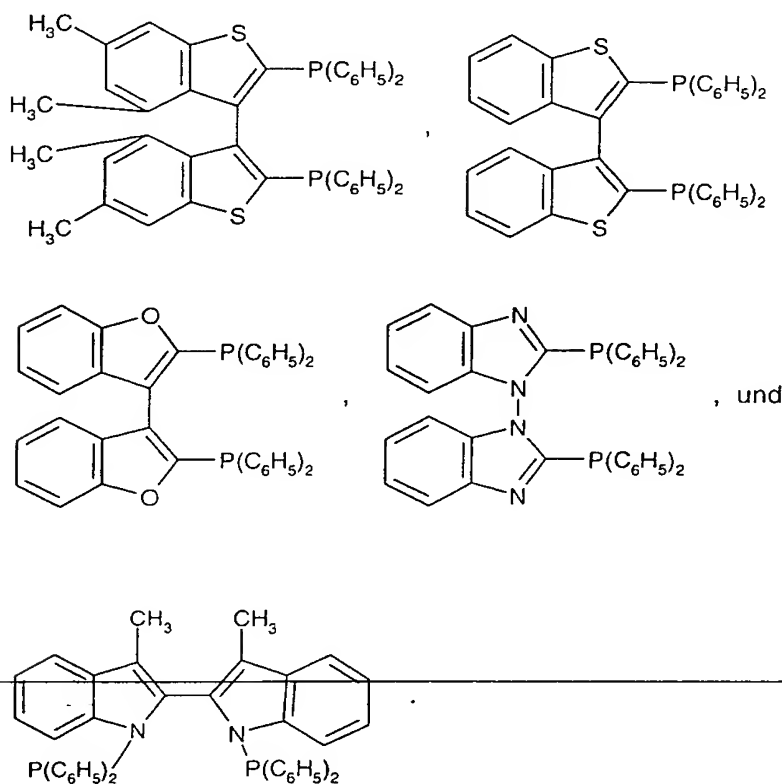
R_{34} und R_{35} unabhängig voneinander H, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, $-(CH_2)_3-C(O)-O-C_1-C_4$ -Alkyl, $-(CH_2)_3-C(O)-N(C_1-C_4-Alkyl)_2$ oder ein Paar R_{34} und R_{35} zusammen einen Rest der Formel XLI und das andere Paar R_{34} und R_{35} zusammen einen Rest der Formel XLII



darstellen, und

R_{36} für C_1 - C_4 -Alkyl und besonders bevorzugt Methyl steht.

Geeignete ditertiäre Diphosphine mit heterocyclischen Gerüsten sind beschrieben von T. Benincori et al. in J. of Organomet. Chem. 529 (1997), Seiten 445 bis 453, und von F. Bonifacio et al. in Chirtech 1997, 11. bis 13. November 1997, Philadelphia, Pennsylvania, USA. Einige Beispiele sind



Achirale und chirale ditertiäre Diphosphine für wasserlösliche Katalysatoren sind ebenfalls bekannt und in der Literatur beschrieben. Solche Diphosphine enthalten eine oder mehrere wasser-solubilisierende polare Substituenten, die entweder direkt oder über eine Brückengruppe an Substituenten der Phosphingruppen und/oder an das Gerüst des Diphosphins gebunden sind. Bei den Diphosphinen kann es sich um die gleichen achiralen und chiralen

ditertiären Diphosphine wie zuvor definiert handeln, einschliesslich der Bevorzugungen, die zusätzlich wasser-solubilisierende polare Substituenten enthalten. Solche Liganden sind zum Beispiel von G. Papadogianakis et al. in James J. Spivey (Editor), Catalysis Vol. 13, The Royal Society of Chemistry / Information Service (1997), Seiten 115-193 beschrieben.

Bei den polaren Substituenten kann es sich um Hydroxyl und Säure- oder Ammoniumgruppen handeln. Beispiele für Säuregruppen sind Carbon-, Sulfon-, Sulfat- und Phosphonsäuregruppen. Beispiele für Ammonium sind -NH_3^+ sowie sekundäres Ammonium mit 1 bis 12, vorzugsweise 1 bis 6 C-Atomen; tertiäres Ammonium mit 2 bis 24, vorzugsweise 2 bis 12 C-Atomen; und quartäres Ammonium mit 3 bis 36, vorzugsweise 3 bis 18 C-Atomen, wobei die Ammoniumgruppen ein Anion einer anorganischen oder organischen Säure enthalten.

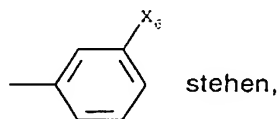
Eine ganz besonders bevorzugte Gruppe polarer Substituenten ist ausgewählt aus der Gruppe -OH , $\text{-CO}_2\text{M}_1$, $\text{-SO}_3\text{M}_1$, $\text{-O-SO}_3\text{M}_1$, $\text{-PO(OM}_1)_2$, und $\text{-NR}_{37}\text{R}_{38}\text{R}_{39}^+\text{X}_4^-$, worin M_1 für H, ein Alkalimetallkation oder ein Ammoniumkation steht, R_{37} , R_{38} und R_{39} unabhängig voneinander H, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, Phenyl oder Benzyl, oder R_{37} und R_{38} zusammen Tetramethylen, Pentamethylen oder 3-Oxapentylen sind, und X_4 das Anion einer anorganischen oder organischen Säure ist. Beispiele für Säuren, von denen sich das Anion ableiten kann, sind HCl, HBr, HI, H_2SO_4 , $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Carbonsäuren}$, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Sulfonsäuren}$, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Phosphonsäuren}$, HClO_4 , HBF_4 , HSbF_6 und HPF_6 . M_1 kann als Ammoniumkation der Formel $^+\text{NR}_{37}\text{R}_{38}\text{R}_{39}\text{R}_{40}$ entsprechen, R_{37} , R_{38} , R_{39} und R_{40} unabhängig voneinander H, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, Phenyl oder Benzyl, oder R_{37} und R_{38} zusammen Tetramethylen, Pentamethylen oder 3-Oxapentylen sind. Die Phosphingruppen können 1 bis 4 polare Substituenten enthalten, wobei wenigstens ein Rest der Phosphingruppe wenigstens einen polaren Substituenten enthält.

Erfindungsgemäss werden auch ditertiäre Diphosphine umfasst, deren Wasserlöslichkeit durch eine (direkte oder über eine Brückengruppe) kovalente Bindung des Diphosphins an das Rückgrat eines wasserlöslichen Polymers oder Oligomers erzielt wird, zum Beispiel Polyethylenglykol, Polyvinylalkohol und Polyacrylsäure.

Bei den Brückengruppen kann es sich um solche der Formel $\text{-X}_5\text{-R}_{41}\text{-}$ handeln, worin X_5 eine direkte Bindung, O, NH, $\text{Si(CH}_3)_2$, $\text{N(C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl)}$, NH-CO, $\text{N(C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl)CO}$, CO-NH, $\text{CON(C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl)}$, NH-CO-O, $\text{N(C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl)CO-O}$, O-CO-NH, O-CON($\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$), NH-CO-

NH, N(C₁-C₄-Alkyl)CO-NH oder N(C₁-C₄-Alkyl)CO- N(C₁-C₄-Alkyl) darstellt, und R₄₁ für einen mono- bis tetravalenten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 40, vorzugsweise 1 bis 30, und besonders bevorzugt 1 bis 20 C-Atomen steht, der mit Hetroatomen oder Heterogruppen wie zuvor für X₅ genannt ein- oder mehrfach unterbrochen sein kann. Beispiele für Kohlenwasserstoffreste sind lineares oder verzweigtes C₁-C₁₈-Alkylen, C₅-oder C₆-Cycloalkylen, C₅-oder C₆-Cycloalkylen-C₁-C₆-Alkylen, C₅- oder C₁-C₆-Alkylen-C₆-Cycloalkylen-C₁-C₆-Alkylen, Phenylen, Phentriyl, C₁-C₆-Alkylen-C₆H₄-, C₁-C₆-Alkylen-C₆H₄-C₁-C₆-Alkylen, und (C₁-C₆-Alkylen)₃-C₆H₃-.

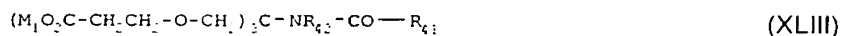
Eine bevorzugte Gruppe an achiralen und chiralen Diphosphinen sind solche der Formeln V bis XXIII und besonders bevorzugt Diphosphine der Formeln XXIV bis XL, worin R₁₀ bis R₃₆ die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, R₄, R₅ R₇ und R₈ gleich sind und wie die beiden R für einen Rest der Formel



worin X₆ -SO₃M₁, -CO₂M₁, -C₁-C₄-Alkylen-SO₃M₁, -C₁-C₄-Alkylen-CO₂M₁, -N(C₁-C₄-Alkyl)₂ oder *N(C₁-C₄-Alkyl)₂X₄ darstellt, M₁ H, Na oder K bedeutet, und X₄ für Cl, Br oder I steht.

Einige Beispiele für polymere wasserlösliche Diphosphine sind in den EP-A-0 329 043 und WO 98/01457 sowie von W. D. Müller et al. in Chem. Commun., (1996) Seiten 1135-1136 beschrieben.

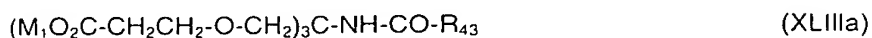
Eine weitere bevorzugte Gruppe wasserlöslicher Diphosphine sind solche der Formel XLIII,



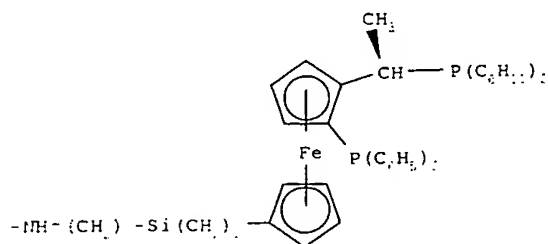
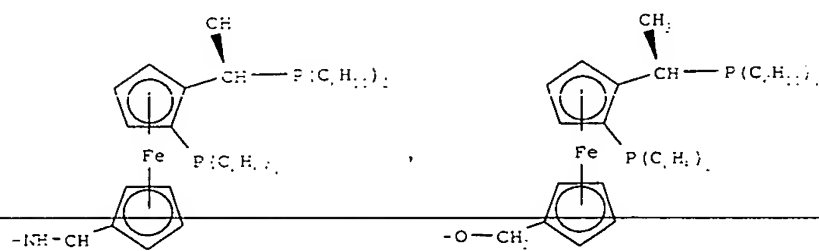
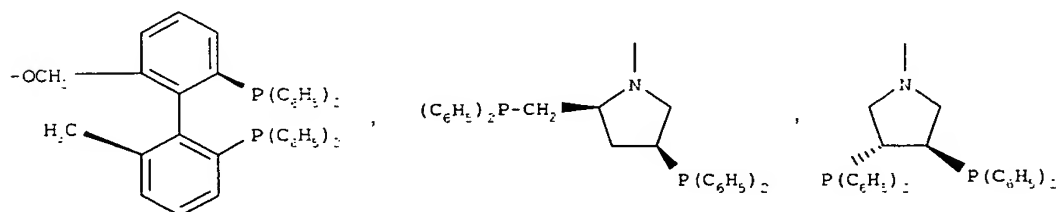
worin M₁ für H, ein Alkalimetallkation oder ein Ammoniumkation steht, R₄₂ C₁-C₄-Alkyl und vorzugsweise H bedeutet, und R₄, der monovalente Rest eines chiralen ditertiären Diphosphins ist, wobei die CO-Gruppe direkt an ein C- oder N-Atom des Diphosphingerüsts, oder

an ein O- oder N-Atom oder an ein C-Atom einer Brückengruppe des Diphosphingerüsts gebunden ist. Geeignete Brückengruppen sind zum Beispiel -O-, -NH-, C₁-C₆-Alkylen-, -N(C₁-C₄-Alkyl)-, -O-C₁-C₆-Alkylen-, -NH-C₁-C₆-Alkylen- und -N(C₁-C₄-Alkyl)-C₁-C₆-Alkylen-. Für M₁ gelten die zuvor angegebenen Ausgestaltungen und Bevorzugungen.

Eine bevorzugte Untergruppe der Diphosphine der Formel XLIII sind solche der Formel XLIIIa

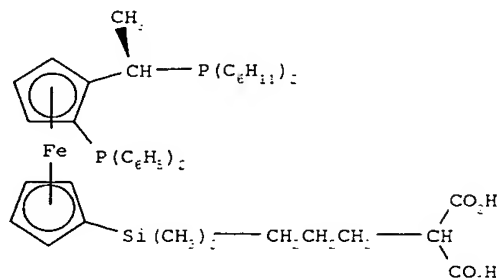


worin M₁ die zuvor angegebenen Bedeutungen hat, und R₄₃ einen Rest der Formeln



bedeutet.

Ein weiteres Beispiel für wasserlösliche Ferrocenyldiphosphine ist die Verbindung der Formel



die in der WO 98/01457 beschrieben ist.

Die Diphosphine der Formeln XLIII und XLIIIa sind neu und auf folgende Weise erhältlich. Das bekannte Amin $(\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)_3\text{C}-\text{NH}_2$ beziehungsweise seine Alkylester kann mit Carboxylgruppen eines entsprechenden ditertiären Diphosphins zum Amid umgesetzt werden. Das Amin kann zum Isocyanat oder einem verkappten Isocyanat (zum Beispiel mit Carbonyldiimidazol) derivatisiert werden, die mit OH- oder NH-Gruppen eines entsprechenden ditertiären Diphosphins unter Bildung von Urethan- oder Harnstoffbrücken umgesetzt werden können.

Bei den erfindungsgemäss verwendeten Katalysatoren beziehungsweise Katalysatorvorläufern kann es sich um Metallkomplexe der Formel XLIV, XLIVa und XLIVb handeln,



worin

Y für zwei Monoolefinliganden oder einen Dienliganden steht;

X₇ ein achirales oder chirales ditertiäres Diphosphin darstellt, das mit dem Metallatom Me₂ oder Ru einen 5- bis 7-gliedrigen Ring bildet;

Me₂ Ir(I) oder Rh(I) bedeutet;

Z -Cl, -Br oder -I darstellt; und

A₂ das Anion einer Sauerstoffsäure oder Komplexsäure ist,

X_8 und X_9 gleich oder verschieden sind und die Bedeutung von Z und A_2 haben, oder X_8 und X_9 für Allyl oder 2-Methylallyl stehen, oder X_8 die Bedeutung von Z oder A hat und X_9 für Hydrid steht.

Bevorzugt sind Metallkomplexe, bei denen Y für 1,5-Hexadien, 1,5-Cyclooctadien oder Norbornadien steht. Bevorzugt steht in den erfindungsgemässen Metallkomplexen Z für -Cl, -Br oder -I. In bevorzugten Metallkomplexen steht A_2 für ClO_4^- , $CF_3SO_3^-$, $CH_3SO_3^-$, HSO_4^- , BF_4^- , $B(Phenyl)_4^-$, PF_6^- , $SbCl_6^-$, AsF_6^- oder SbF_6^- .

Weitere in Frage kommende Rutheniumkomplexe sind literaturbekannt und zum Beispiel beschrieben in US 4,691,037, US 4,739,085, US 4,739,084, EP 269395, EP 271310, EP 271311, EP 307168, EP 366390, EP 470756, JP 08081484, JP 08081485, JP 09294932, EP 831099, EP 826694, EP 841343, J. P. Genêt, Arcos Organics Acta, 1 (1995) 4, N.C. Zanetti et al., Organometallics 15 (1996) 860.

Die Metallkomplexe der Formeln XLIV, XLIVa oder XLIVb werden nach in der Literatur bekannten Methoden hergestellt. Die Herstellung ist zum Beispiel in der EP-A-0 564 406 beschrieben. Die Katalysatoren beziehungsweise Katalysatorvorläufer können als isolierte Verbindungen zum Reaktionsgemisch gegeben werden. Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, die Katalysatoren beziehungsweise Katalysatorvorläufer vor der Umsetzung mit oder ohne Lösungsmittel in situ herzustellen und dann zur Umsetzung mit dem Reaktionsgemisch zu vereinigen.

Im einzelnen kann das Verfahren so durchgeführt werden, dass man zunächst den Katalysator herstellt und dann den Katalysator zu einer Lösung oder Suspension der zu hydrierenden Pterine, zum Beispiel Folsäure oder deren Carbonsäuresalzen, Folsäureestern oder Folsäureestersalzen gibt oder umgekehrt. In einem Autoklaven presst man Wasserstoff auf und entfernt auf diese Weise ein zweckmässig verwendetes Schutzgas. Man erwärmt gegebenenfalls und hydriert dann das Reaktionsgemisch. Nach Beeindigung der Reaktion wird gegebenenfalls abgekühlt und der Autoklav entspannt. Man kann das Reaktionsgemisch mit zum Beispiel Stickstoff aus dem Reaktor pressen und das hydrierte Reaktionsprodukt in an sich bekannter Weise isolieren, zum Beispiel mittels Extraktion, Fällung und Kristallisation, oder in situ weiter umsetzen. Es wurde beobachtet, dass (6S, α S)- und (6S, α R)-Tetrahydrofolsäureester und (6S, α R)-Tetrahydrofolsäureestersalze schon während

der Hydrierung auszufallen vermögen, was die Isolierung aus dem Reaktionsgemisch erheblich erleichtern kann.

Es ist besonders vorteilhaft, wenn man Folsäure einsetzt, und eine Veresterung und Hydrierung nacheinander in einem Reaktionsgefäß durchführt. Zweckmässig verwendet man für die Veresterung in Gegenwart einer Säure HA das gleiche Lösungsmittel wie bei der Hydrierung, insbesondere den Alkohol, zum Beispiel Methanol oder Ethanol, mit dem die Folsäure auch verestert wird.

In einer anderen vorteilhaften Verfahrensvariante werden Tetrahydrofolsäureester und -salze in situ gebildet und gleichzeitig im gleichen Reaktionsgefäß hydriert. Hierzu gibt man alle Komponenten (Folsäure, Alkohol, Lösungsmittel, Säure HA und den Katalysator) in ein Reaktionsgefäß, presst Wasserstoff auf und führt die Hydrierung durch. Zweckmässig entspricht das Lösungsmittel dem Alkohol, zum Beispiel Methanol oder Ethanol, der zur Veresterung verwendet wird.

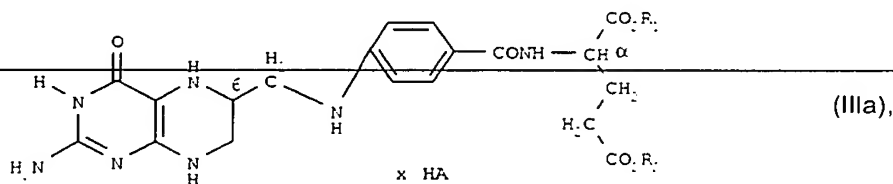
Die Hydrierung kann in verschiedenen Reaktortypen kontinuierlich oder satzweise durchgeführt werden. Bevorzugt sind solche Reaktoren, die eine vergleichsweise günstige Durchmischung und gute Wärmeabführung erlauben, wie z.B. Kreislaufreaktoren. Dieser Reaktortyp hat sich insbesondere bei Verwendung geringer Katalysatormengen bewährt.

Zur Isolierung gewünschter Diastereomere von Tetrahydropterinderivaten, zum Beispiel (6S, α S)-Tetrahydrofolsäure oder -salze, (6S, α S)-Tetrahydrofolsäureester und (6S, α R)-Tetrahydrofolsäureestersalze können bekannte Methoden angewendet werden, zum Beispiel chromatographische Methoden oder fraktionierte Kristallisation, wobei zuvor in an sich bekannter Weise eine Derivatisierung vorgenommen werden kann. Tetrahydrofolsäureester und Tetrahydrofolsäureestersalze bieten hierbei den Vorteil, dass die Trennung der Diastereomere erstmals auch mit organischen Lösungsmitteln vorgenommen werden kann und überraschenderweise eine hohe Anreicherung der (6S, α S) bzw. (6S, α R)-Diastereomere im Kristallisat und der (6R, α S) bzw. (6R, α R)-Diastereomere in der Mutterlauge beobachtet wird. Aus Tetrahydrofolsäureestern und Tetrahydrofolsäureestersalzen kann die Tetrahydrofolsäure in bekannter Weise durch Hydrolyse gewonnen werden.

Die Isolierung von Tetrahydrofolsäureestern und Tetrahydrofolsäureestersalzen wird aus alkoholischen Reaktionsmedien zweckmässig durch Kristallisation vorgenommen. Es wurde überraschend gefunden, dass (6S, α S)- und (6S, α R)-Diastereomere ausgezeichnet kristallisieren und das Kristallisat sehr hohe Anreicherungen dieser Diastereomeren aufweist. So wurde zum Beispiel bei den Tetrahydrofolsäuredimethylester-sulfonsäureadditionssalzen ein (6S, α S)- zu (6R, α S)-Diastereomerenverhältnis von 99:1 im ersten Kristallisat gefunden. Umgekehrt sind die (6R, α S)- und (6R, α R)-Diastereomeren dann in der Mutterlauge angereichert. Überraschend ist auch, dass das Kristallisat praktisch keinen Katalysator enthält, so dass man die (6S, α S)- und (6S, α R)-Diastereomeren in hoher Reinheit erhält.

Die Verbindungen der Formel III mit organischen Säuren HA in Form ihrer reinen (α S)- und (α R)-Enantiomeren oder Mischungen in beliebigen Mischungsverhältnissen sind neu und stellen einen weiteren Gegenstand der Erfindung dar. Für R_1 , R_2 , HA und x gelten die zuvor für Verbindungen der Formel III angegebenen Ausgestaltungen und Bevorzugungen. Bevorzugt sind R_1 und R_2 in Formel III je Methyl oder Ethyl, HA steht bevorzugt für Benzol- oder Toluolsulfonsäure, und x ist bevorzugt die Zahl 1, oder eine gebrochene Zahl zwischen 0,5 und 1,5.

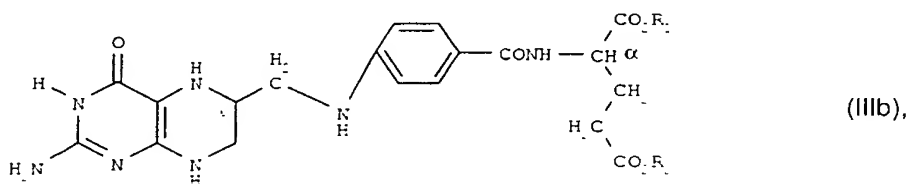
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Tetrahydrofolsäureestersalze in Form ihrer reinen Diastereomeren und deren Mischungen in beliebigen Mischungsverhältnissen, die der Formel IIIa entsprechen,



worin R_1 oder R_2 H sind, und eines von R_1 oder R_2 oder beide R_1 und R_2 einen monovalenten Kohlenwasserstoffrest oder einen über ein C-Atom gebundenen Heterokohlenwasserstoffrest mit Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe -O-, -S- und -N- darstellen, HA für eine ein- bis dreibasische anorganische oder organische Säure steht,

und x eine ganze Zahl von 1 bis 6 oder eine gebrochene Zahl zwischen 0 und 6 bedeutet. Für R_1 , R_2 , HA und x gelten die zuvor für Verbindungen der Formel III angegebenen Ausgestaltungen und Bevorzugungen. Besonders bevorzugt sind R_1 und R_2 in Formel III je Methyl oder Ethyl, HA steht bevorzugt für Benzol- oder Toluolsulfonsäure, und x ist bevorzugt die Zahlen 1 oder 2, oder eine gebrochene Zahl zwischen 0,5 und 2.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind



worin R_1 oder R_2 H sind, und eines von R_1 oder R_2 , oder beide R_1 und R_2 einen monovalenten Kohlenwasserstoffrest oder einen über ein C-Atom gebundenen Heterokohlenwasserstoffrest mit Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe -O-, -S- und -N- darstellen. Für R_1 und R_2 gelten die zuvor für Verbindungen der Formel III angegebenen Ausgestaltungen und Bevorzugungen. Bevorzugt stellen R_1 und R_2 je C_1 - C_{12} und besonders C_1 - C_4 -Alkyl dar, zum Beispiel Methyl oder Ethyl. Die Verbindungen der Formel IIIb sind durch Behandlung von Verbindungen der Formel IIIa mit Basen erhältlich.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher.

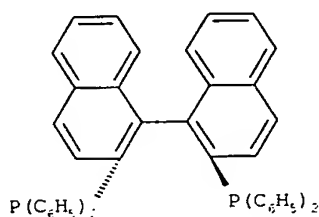
Die optische Ausbeute beziehungsweise das Verhältnis von (6S, α S)- zum (6R, α S)-Diastereomeren beziehungsweise das Verhältnis (6S, α R)- zum (6R, α R)-Diastereomeren der Tetrahydrofolsäureester und Tetrahydrofolsäureestersalze wird folgendermassen mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) direkt im Reaktionsgemisch bestimmt:

15 mg der Reaktionslösung werden in 1 ml Lösungsmittel gelöst, welches aus 6,8 g β -Cyclodextrin und 270 ml 37% Formaldehyd in 1000 ml Wasser hergestellt wird. Die Trennung erfolgt mittels einer Säule Nucleosil C-8, 5 mm, 240 x 4 mm der Firma Macherey-Nagel und einem Fließmittel, das folgendermassen hergestellt wird: 6,8 g β -Cyclodextrin werden in einer Mischung aus 8,5 ml Triethylamin, 850 ml Wasser und 150 ml Acetonitril

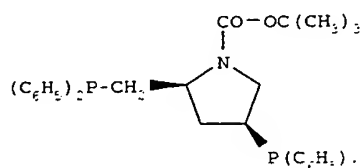
gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird durch Zugabe von Essigsäure auf pH = 7,5 eingestellt, und es werden noch 270 ml 37 % Formaldehyd zugegeben. Die Detektion der beiden Diastereomeren erfolgt bei einer Wellenlänge von 300 nm.

Für die verwendeten ditertiären Diphosphine werden folgende Abkürzungen verwendet:

a) Hydrierungen im alkoholischen Reaktionsmedium

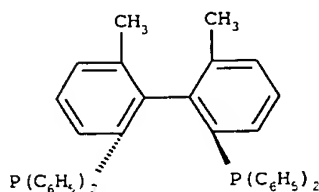


(R-BINAP),

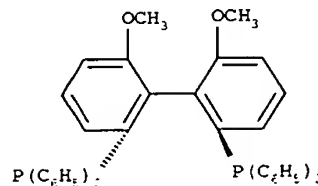


(2S,4S-

BPPM),

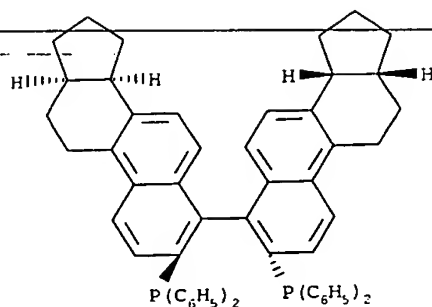


(R-BIPHEMP),

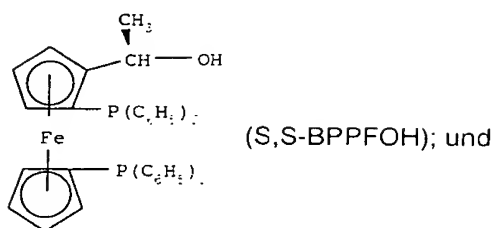
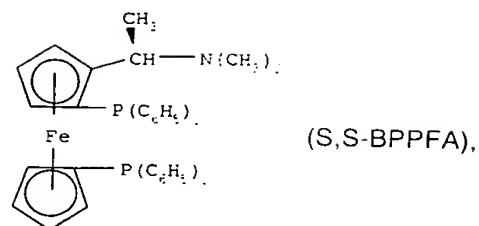
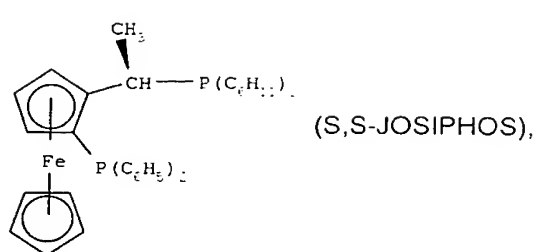


(R-MeO-

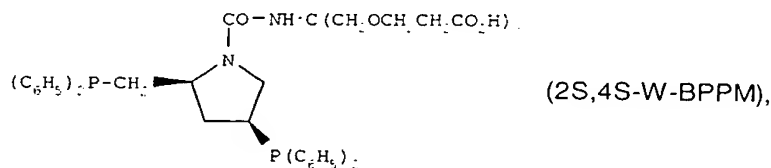
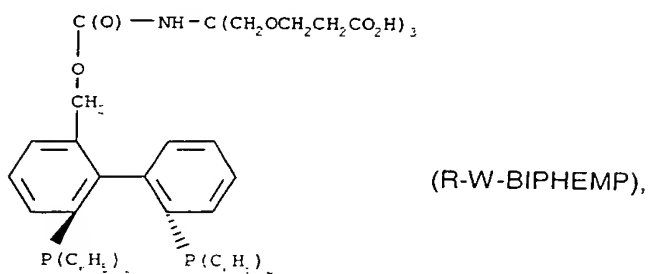
BIPHEMP),

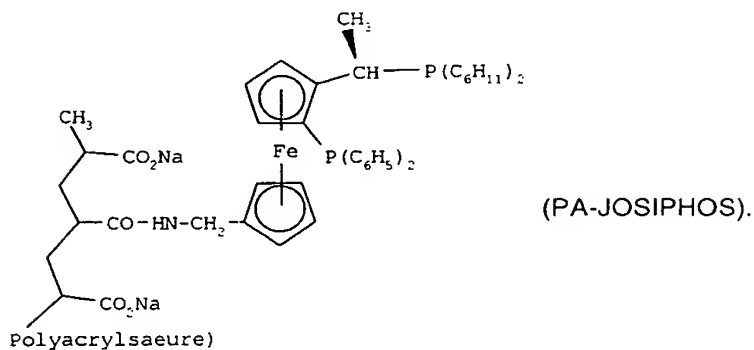
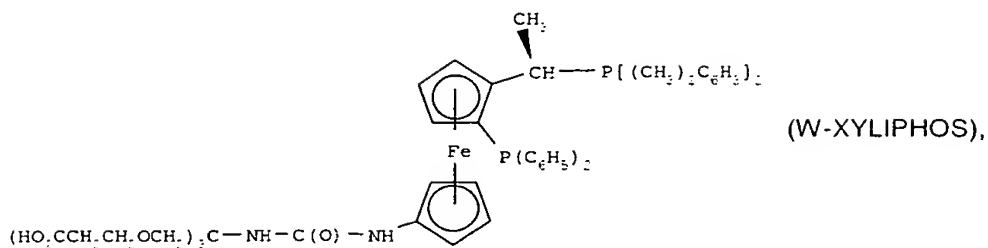
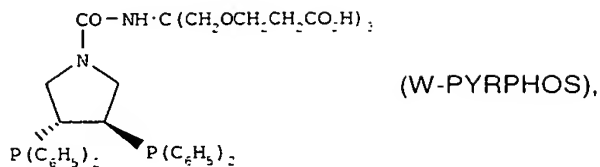


(R,S-7-BISTE-BINAP),



b) Hydrierungen im wässrigen Reaktionsmedium





Die Herstellung der Katalysatoren und der Hydrierlösungen, der Transfer von Lösungen und Suspensionen, sowie die Durchführung der Hydrierungen erfolgt unter Ausschluss von Sauerstoff. Dabei kann die dem Fachmann geläufige Schlenktechnik angewendet werden. Es werden entgaste und mit einem Schutzgas, wie zum Beispiel Stickstoff oder Edelgase (Helium, Neon Argon oder Krypton) begaste Lösungsmittel und Autoklaven verwendet. Die Hydrierreaktionen werden in Stahlautoklaven mit Magnetrührer oder Begasungsrührwelle durchgeführt.

A) Herstellung von Folsäureestersalzen

Beispiel A1: (α S)-Folsäuredimethylester-benzolsulfonat

800 g (α S)-Folsäuredihydrat (1,68 mmol) werden bei 40 °C in eine Lösung aus 530 g Benzolsulfonsäure (3,35 mmol) und 20 Litern wasserfreiem Methanol unter einer Stickstoffatmosphäre eingetragen. Das Gemisch wird eine halbe Stunde am Rückfluss erhitzt, abgekühlt und auf ein Volumen von 5 Litern eingeeengt. Das abgeschiedene Produkt wird abgenutscht, mit 1 Liter Methanol gewaschen und im Trockenschrank bei 40 °C und 20 mbar getrocknet. Man erhält 966 g (α S)-Folsäuredimethylester-benzolsulfonat (1,45 mol, 86 % der theoretischen Ausbeute). Das Produkt enthält 26,2 % Benzolsulfonsäure, 1,67 % Wasser und 2,26 % Methanol.

Die Substanz zersetzt sich oberhalb von 150 °C.

$^1\text{H-NMR}$ in $\text{DMSO-}d_6$: 8.78 (1 H, s), 8.46 (2H, bs), 8.32 (1H, d), 7.64-7.68 (m), 7.35-7.40 (m), 6.66 (2H, d), 0.8 (2H, s), 4.39 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.57 (3H, s), 2.42 (2H, m), 1.98-2.11 (2H, m).

Beispiel A2: (α S)-Folsäurediethylester-benzolsulfonat

8 g (α S)-Folsäuredihydrat (16,76 mmol) werden in eine Lösung aus 3,18 g Benzolsulfonsäure (20,11 mmol) Benzolsulfonsäure und 1,5 Liter wasserfreiem Ethanol eingetragen. Es wird 5 Stunden am Rückfluss erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und das abgeschiedene Produkt nach 12 Stunden abgenutscht. Nach dem Trocknen bei 40 °C und 20 mbar erhält man 10,09 g (α S)-Folsäuredimethylester-benzolsulfonat (15,29 mmol, 92 % der theoretischen Ausbeute, das Produkt enthält 21.8 % Benzolsulfonsäure).

Die Substanz zersetzt sich oberhalb von 150 °C.

$^1\text{H-NMR}$ in $\text{DMSO-}d_6$: 8.77 (1H, s), 8.27 (3H, d, bs), 7.66 (m), 7.35 (m), 6.66 (2H, d), 4.59 (2H, s), 4.37 (1H, m), 3.98-4.13 (4H, m), 2.40 (2H, m) 1.97-2.06 (2H, m) 1.06-1.21 (6H, m).

B) Herstellung von wasserlöslichen Ditertiärdiphosphinen

Beispiel B1: Herstellung von 2S,4S-W-BPPM

Eine Lösung von 377 mg (0,83 m Mol) 2-Diphenylphosphinomethyl-4-diphenylphosphino-pyrrolidin (PPM) in 2,5 ml Toluol wird zu einer Lösung gemäss Beispiel A1 (1,1 m Mol Iso-cyanat-Triester) gegeben und das Gemisch über Nacht gerührt. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer und teilweiser Entfernung des Toluols unter reduziertem Druck wird das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Silikagel: Merck 60; Laufmittel Essigsäure-ethylester). Es werden 605 mg Produkt erhalten (Ausbeute: 81%).

b) Herstellung der Trisäure

Zu einer Lösung von 590 mg des Triesters gemäss B1a in 5 ml Ethanol werden 1 ml Wasser und 0,6 g KOH gegeben und das Gemisch während 3 Stunden gerührt. Dann wird bei reduziertem Druck das Ethanol abgedampft und das Gemisch in 25 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird anschliessend mit 2 n HCl sauer gestellt und mehrmals mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen werden gesammelt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und schliesslich bis zur Trockne unter reduziertem Druck eingedampft. Das Produkt wird als weisser Feststoff in 88 % Ausbeute erhalten.

Beispiel B2: Herstellung von W-PYRPHOS

a) Herstellung des Triesters

Es wird wie in Beispiel B1a verfahren, aber 3,4-Diphenylphosphino-pyrrolidin (Pyrphos) als Ausgangsverbindung verwendet. Das Reaktionsprodukt wird in einer Ausbeute von 63 % erhalten.

b) Herstellung der Trisäure

Es wird wie in Beispiel B1b verfahren. Das Produkt wird als weisser Feststoff in 95 % Ausbeute erhalten.

Beispiel B3: Herstellung von R-W-BIPHEMP

a) Herstellung des Triesters

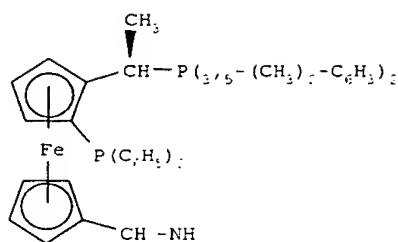
Es wird wie in Beispiel B1a verfahren, aber 2,2'-Diphenylphosphino-5-methyl-5'-hydroxymethyl (HO-Biphemp) als Ausgangsverbindung verwendet. Das Reaktionsprodukt wird in einer Ausbeute von 82 % erhalten.

b) Herstellung der Trisäure

Es wird wie in Beispiel B1b verfahren. Das Produkt wird als weisser Feststoff in 92 % Ausbeute erhalten.

Beispiel B4: Herstellung von W-XYLIPHOS

a) Herstellung des Triesters



(Aminoligand A, siehe WO 98/01457),

Eine Lösung von 1 g (1,5 mMol) Aminoligand A in 8 ml Methylenchlorid wird bei 0 °C zu einer äquimolaren Menge Carbonyldiimidazol in 6 ml Methylenchlorid gegeben und das Reaktionsgemisch anschliessend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 1,6 Äquivalente $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_2\text{CH}_3)$ und 5 mg Dibutylzinn-dilaurat zugegeben und das Gemisch 48 Stunden bei 50°C gerührt. Nach chromatographischer Reinigung (Silikagel: Merck 60; Laufmittel: Hexan/Essigsäureethylester, 1:1) wird das Produkt als fast festes, oranges Oel in 65% Ausbeute erhalten.

b) Herstellung der Trisäure:

1 g Diphosphin-Triester wird in 10 ml Ethanol gelöst und mit 1 ml 20%-iger wässriger KOH-Lösung versetzt. Nach 2 Stunden Rühren wird das Ethanol unter reduziertem Druck abgedampft und das Produkt in 20 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von 2 n HCl wird das Produkt gefällt, abfiltriert, mehrmals mit Wasser gewaschen und schliesslich bei 50°C am Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wird als orange-gelber Feststoff in einer Ausbeute von 92 % erhalten.

Beispiel B5: Herstellung von PA-JOSIPHOS

Der Ligand wird gemäss Beispiel B25 der WO 98/01457 hergestellt. MW: 1480.

C) Hydrierungen in alkoholischem Reaktionsmedium

Beispiele C1-C20:

Methode A

6,72 mg $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (10 μmol) und Diphosphosphin-Ligand (25 μmol) werden eingewogen, entgast und in Dichlormethan gelöst. Dichlormethan wird im Hochvakuum abkondensiert und der Rückstand in 5 ml Methanol aufgenommen. 1,25 g (α S)-Folsäuredimethylester-benzolsulfonat gemäss Beispiel A1 (2 mmol) werden in 25 ml Methanol suspendiert und zum

Katalysator gegeben. Die Suspension wird im Stickstoffgegenstrom in einen 100 ml Autoklaven gegeben und so lange hydriert, bis keine Wasserstoffaufnahme mehr erfolgt. COD steht für Cyclooctadien.

Methode B

8,12 mg $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (20 μmol) und Diphosphin-Ligand (25 μmol) werden eingewogen, entgast und in einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Methanol gelöst. Die Lösungsmittel werden im Hochvakuum abkondensiert und der Rückstand in 5 ml Methanol aufgenommen. 1,25 g (αS)-Folsäuredimethylester-benzolsulfonat gemäss Beispiel A1 (2 mmol) werden in 25 ml Methanol suspendiert und zum Katalysator gegeben. Die Suspension wird im Stickstoffgegenstrom in einen 100 ml Autoklaven gegeben und so lange hydriert, bis keine Wasserstoffaufnahme mehr erfolgt.

Die Hydrierungen werden bei einer Temperatur von 70 °C (25 °C in Beispiel C9) und bei einem Druck von 80 bar (20 bar in Beispielen C9 und C10) durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 angegeben.

Beispiel C21:

28,79 g (αS)-Folsäure-dihydrat (60 mmol) werden in einen 1l Autoklaven eingewogen und entgast. 121,82 mg $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (300 μmol) und 233,51 mg R-BINAP (375 μmol) werden eingewogen, entgast und in einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Methanol gelöst. Die Lösungsmittel werden im Hochvakuum abkondensiert und der Rückstand wird in 50 ml Methanol aufgenommen. 9,49 g wasserfreie Benzolsulfonsäure (60 mmol) werden in 200 ml Methanol gelöst und im Stickstoffgegenstrom in den Autoklaven gegeben. Man gibt noch weitere 550 ml Methanol hinzu, sowie die Katalysatorlösung. Es wird bei 70 °C und 20 bar Wasserstoffdruck 15 h lang hydriert. Der Umsatz zu Tetrahydrofolsäuredimethylester-benzolsulfonat beträgt 80 %. Das Verhältnis der Diastereomeren ($6\text{S},\alpha\text{S}$):($6\text{R},\alpha\text{S}$) beträgt 71:28.

Beispiel C22:

16,68 mg $\text{Ru}(\text{BINAP})(2\text{-methylallyl})_2$ (20 μmol) (hergestellt nach J.P. Genet et al, Tetrahedron Asymmetry, Vol. 5, No. 4, pp.665-674, 1994) werden in 5 ml entgastem Methanol suspendiert und mit einer Suspension von 1,25 g (αS)-Folsäuredimethylester-benzolsulfo-

nat gemäss Beispiel A1 (2 mmol) in 25 ml Methanol versetzt. Die Suspension wird im Stickstoffgegenstrom in einen 100 ml Autoklaven überführt und 17 h bei 70 °C und 80 bar Wasserstoffdruck hydriert. Der Umsatz zu Tetrahydrofolsäuredimethylester-benzolsulfonat beträgt 30 %. Das Verhältnis der Diastereomeren (6S,αS):(6R,αS) beträgt 62:37.

Beispiel C23:

8,12 mg $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (20 mmol) und 15,57 mg BINAP (25mmol) werden eingewogen, entgast und in einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Methanol gelöst. Die Lösungsmittel werden im Hochvakuum abkondensiert und der Rückstand in 5 ml Methanol aufgenommen. Zum Katalysator wird eine Suspension aus 0,39 g 6-Hydroxymethylpterin (2 mmol) (hergestellt nach P.H. Boyle et al., Chem. Ber.; Bd. 113, Seite 1514, 1980) und 0,32 g Benzolsulfonsäure (2 mmol) in 25 ml Methanol gegeben. Die Mischung wird im Stickstoffgegenstrom in einen 100 ml Autoklaven gegeben und bei 70 °C und 80 bar Wasserstoffdruck 15 h lang hydriert. Der Umsatz zu 6-Hydroxymethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin beträgt 85 % und wird mit HPLC direkt aus der Reaktionslösung bestimmt. Die verwendete HPLC-Methode ist die gleiche, die für die quantitative Bestimmung der Tetrahydrofolsäure verwendet wird.

Tabelle 1:

Bei- spiel	Me- tall	Zu- satz	Ligand	S/C	Lösungs- mittel	Um- satz	Verhältnis (6S,αS): (6R,αS)	Me- tho- de
C1	Ir	-	R-BINAP	100	MeOH	80 %	65 :35	A
C2	Ir	Bu ₄ NI	(2S,4S)-BPPM	100	MeOH	80 %	62:38	A ¹⁾
C3	Ir	LiCl	(2S,4S)-BPPM	100	MeOH	90 %	30 :70	A ²⁾
C4	Ir	-	S,S-BPPFA	100	MeOH	60 %	67:33	A
C5	Rh	-	R-BINAP	100	MeOH	72%	74:26	B
C6	Rh	NaI	R-BINAP	100	MeOH	85%	67:33	B ³⁾
C7	Rh	-	R-BINAP	100	MeOH	90 %	71:29	B ⁴⁾
C8	Rh	-	R-BINAP	100	EtOH	80 %	76:24	B ⁵⁾
C9	Rh	-	R-BINAP	100	MeOH	90 %	73:27	B
C10	Rh	-	R-BINAP	200	MeOH	90 %	72:28	B ⁶⁾
C11	Rh	-	R-BINAP	100	MeOH/ THF/ 1:1	90 %	72:28	B ⁷⁾
C12	Rh	-	R-BINAP	500	MeOH	80 %	69:31	B ⁸⁾
C13	Rh	-	S,S-BPPFOH	100	MeOH	90 %	58:42	B
C14	Rh	-	(2S,4S)-BPPM	100	MeOH	90 %	68:32	B
C15	Rh	-	S,S-JOSIPHOS	100	MeOH	60 %	61:39	B
C16	Rh	-	R-BIPHEMP	100	MeOH	80 %	71:29	B
C17	Rh	-	R-MeO-BIPHEP	100	MeOH	80 %	69:31	B
C18	Rh	-	R,S-7-BISTE- BINAP	100	MeOH	90 %	71:29	B
C19	Ir	Pa	R-BINAP	100	MeOH/ THF, 1:1	90 %	72:28	A ⁹⁾
C20	Rh	-	1,2-Bis(diphenyl- phosphino)ethan	100	MeOH	90 %	51:49	B

Legende:

Bu steht für Butyl, MeOH für Methanol, EtOH für Methanol und THF für Tetrahydrofuran, Pa für Parabansäure.

- 1) Bei diesem Experiment gibt man 73,9 mg Tetrabutylammoniumjodid (0,2 mmol) zum Katalysator.
- 2) Bei diesem Experiment gibt man 8,48 mg Lithiumchlorid (0,2 mmol) zum Katalysator.
- 3) Bei diesem Experiment gibt man 29,98 mg Natriumjodid (0,2 mmol) zum Katalysator.
- 4) Bei diesem Experiment werden 3,55 g (α S)-Folsäurediemthylester-benzolsulfonat (5,66 mmol) nach Methode B in den angegebenen Lösungsmittelvolumina umgesetzt, sodass die Substratkonzentration 15% beträgt..
- 5) Bei diesem Experiment wurden 1,31 g (α S)-Folsäurediethylester-benzolsulfonat (2 mmol) nach Methode B in Ethanol zu Tetrahydrofolsäurediethylester-benzolsulfonat umgesetzt.
- 6) Bei diesem Experiment wird der Katalysator aus 4,06 mg $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (10 μmol) und 7,78 mg R-BINAP (12,5 μmol) hergestellt.
- 7) Bei diesem Experiment wird die Hydrierung in einem Gemisch aus 15 ml THF und 15 ml MeOH durchgeführt.
- 8) Bei diesem Experiment wird der Katalysator aus 1,62 mg $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (4 μmol) und 3,1 mg R-BINAP (4,98 μmol) hergestellt.
- 9) Bei diesem Experiment gibt man 4,56 mg Parabansäure (40 mmol) zum Katalysator. Die Hydrierung wird in MeOH / THF (1:1) durchgeführt.

D) Hydrierungen in wässrigem Reaktionsmedium

Beispiele D1-D8:

0,0025 mmol Ligand werden in 5 ml Wasser und 0,5 ml Puffer pH 7 (0,041 Mol Na_2HPO_4 und 0,028 mmol KH_2PO_4 in 1l Wasser) gelöst. Die Carbonsäuregruppen der Liganden werden dann mit 0,1N NaOH umgesetzt, bis eine klare Lösung entsteht. Die resultierende Lösung wird zu 7,4 mg (0,02 mmol) $[\text{Rh}(\text{NBD})_2]\text{BF}_4$ gegeben und gerührt, bis sich eine Lösung gebildet hat (NBD ist Norbornadien). Diese Lösung wird zu einer Lösung von 2 mmol (α S)-Folsäuredinatriumsalz in 11 ml Wasser und 1,5 ml Puffer pH 7 gegeben und die Mischung mit Hilfe einer Kanüle im Argongegenstrom in einen Hydrierautoklaven mit Begasungsrührer übergeführt. Der Autoklav wird verschlossen, das Argon gegen Wasserstoff ausgetauscht, und schliesslich Wasserstoff bis auf den gewünschten Druck aufgepresst. Der Wasserstoffdruck wird über ein Reduzierventil aus dem Vorratsgefäss aufrechterhalten. Die Hydrierung wird durch Einschalten des Rührers gestartet. In der nachfolgenden Tabelle 2 ist als Hydrierzeit der Stillstand der Reaktion (keine Wasserstoffaufnahme mehr) angegeben. Falls nicht anders angegeben, entspricht das dem vollständigen Umsatz der (α S)-Fol-

säure. Der Druck beträgt 80 bar und die Reaktionstemperatur 70 °C (30 °C in Beispiel D6). Das molare Verhältnis von Substrat zu Katalysator (S/C) beträgt in den Beispielen D1-D7 100 und in Beispiel D8 1000. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2:

Beispiel Nr.	Ligand	Zeit (Stunden)	Verhältnis (6S,αS):(6R,αS)	Bemerkungen
D1	(S,R)-PA-JOSIPHOS	17,5	68:32	25% (αS)-Folsäure
D2	(2S,4S)-W-BPPM	4	73,4:27,6	
D3	(3R,4R)-PYRPHOS	2	59:41	
D4	(R)-W-BIPHEMP	3,2	73:27	
D5	(S,R)-W-XYLIPHOS	0,5	66:34	
D6	(S,R)-W-XYLIPHOS	12	74,4:25,6	
D7	(S,R)-W-XYLIPHOS	0,6	68:32	Hydrierung von (αS)-Folsäure-Suspension bei pH 6,3 ¹⁾
D8	(S,R)-W-XYLIPHOS	4	65:35	S/C 1000 ²⁾

Legende:

- 1) Puffer pH 6: 0,01 Mol Na₂HPO₄ und 0,071 Mol KH₂PO₄ in 1l Wasser; bei Reaktionsende werden nochmals 4 ml 1N KH₂PO₄ zugegeben.
- 2) Es werden 5 mmol (αS)-Folsäuredinatriumsalz, 0,005 mmol [Rh(NBD)₂]BF₄ und 0,00675 mmol Ligand in gesamt 16 ml Wasser und 2 ml Puffer pH 7 eingesetzt.

E) Isolierung von Tetrahydrofolsäuredimethylester-benzolsulfonat und Tetrahydrofolsäure-benzolsulfonat

Beispiel E1: Aus Reaktion C1

a) Isolierung von Tetrahydrofolsäuredimethylester-benzolsulfonat

Die Reaktionslösung aus Reaktion C1 wird unter Ausschluss von Sauerstoff auf 1/6 des Volumens eingengt. Die so erhaltene Suspension wird unter Stickstoffatmosphäre für 2 Stunden bei 4 °C gelagert, das abgeschiedene Produkt wird abgesaugt, mit wenig kaltem

Methanol gewaschen und bei 40 °C und 20 mbar getrocknet. Man erhält 0,55 g Tetrahydrofolsäuredimethylester-benzolsulfonat (0,87 mmol, 44 % der theoretischen Ausbeute). Das Verhältnis der Diastereomeren des Tetrahydrofolsäuredimethylester-benzolsulfonates (6S,αS):(6R,αS) beträgt 99:1, bestimmt mittels HPLC. $[\alpha]_{589} = -69.8^\circ$ ($c = 1$ in Dimethylsulfoxid).

Die Substanz zersetzt sich oberhalb von 150 °C.

$^1\text{H-NMR}$ in DMSO- d_6 : 10.61 (1 H, bs), 8.35 (1H, d), 7.6-7.74 (m), 7.51 (1H, bs), 7.30-7.37 (m), 6.70 (2H, d, 2H, bs), 4.42 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.58 (3H, s), 3.50 (1H, m), 3.38 (1H, m), 3.28 (1H, m), 2.44 (2H, m), 2.01-2.13 (2H, m)

b) Hydrolyse des Tetrahydrofolsäuredimethylester-benzolsulfonates:

0,55 g Tetrahydrofolsäuredimethylester-benzolsulfonat [(6S,αS):(6R,αS) = 99:1] (0,87 mmol) und 0,32 g Natriumcarbonat (3,02 mmol) werden unter Ausschluss von Sauerstoff in 4 ml Wasser gelöst. Man erhitzt auf 85 °C und stellt nach 30 Minuten den pH-Wert mit 37 %iger Salzsäure auf pH = 7,5 ein. Bei 75 °C werden 0,2 g Benzolsulfonsäure in 0,6 ml Wasser zugegeben und anschliessend wird der pH-Wert mit 37 %iger Salzsäure auf pH = 0,8 eingestellt. Man lässt die Lösung auf Raumtemperatur abkühlen und rührt noch drei Stunden. Das Produkt wird abgenutscht und im Trockenschrank bei 30 °C und 20 mbar 4 Tage lang getrocknet. Man erhält 8,4 g Tetrahydrofolsäure-benzolsulfonat (13,92 mmol, 88 % der theoretischen Ausbeute).

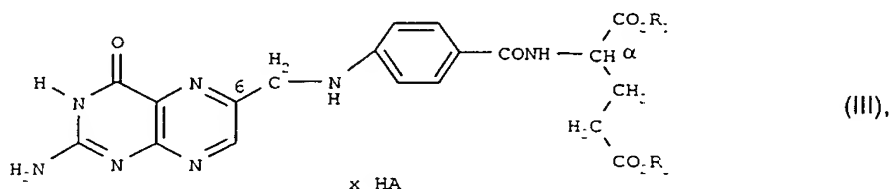
Das Diastereomerenverhältnis Tetrahydrofolsäure-benzolsulfonates (6S,αS):(6R,αS) beträgt 99:1. Die Bestimmungsmethode ist in der EP-B-0 495 204 beschrieben.

Die Eigenschaften des Tetrahydrofolsäure-benzolsulfonates sind mit denen des in EP-B-0 495 204 B1 beschriebenen Produktes identisch.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Tetrahydropterin und Tetrahydropterinderivaten durch Hydrierung Pterin und Pterinderivaten mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrierung in einem polaren Reaktionsmedium durchführt und in dem Reaktionsmedium lösliche Metallkomplexe als Hydrierkatalysatoren verwendet.
 2. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das polare Reaktionsmedium ein wässriges oder alkoholisches Reaktionsmedium ist.
 3. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Pterinderivate Folsäure, Folsäuresalze, Folsäureester oder Folsäureestersalze zur Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierkatalysators verwendet, die Hydrierung bei erhöhtem Druck in Gegenwart von im Reaktionsmedium gelösten Metallkomplexen als Hydrierkatalysatoren durchführt, mit der Massgabe, dass bei Verwendung von Folsäure und deren Carbonsäuresalzen ein wässriges, sowie bei Verwendung von Folsäureestern und Folsäureestersalzen ein alkoholisches Reaktionsmedium vorliegt.
 4. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur asymmetrischen Hydrierung von prochiralen Pterinderivaten mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrierung in einem polaren Reaktionsmedium durchführt und in dem Reaktionsmedium lösliche Metallkomplexe als Hydrierkatalysatoren verwendet, wobei die Metallkomplexe chirale Liganden enthalten.
-
5. Verfahren gemäss Anspruch 4 zur asymmetrischen Hydrierung von Folsäure, Folsäuresalzen, Folsäureestern oder Folsäureestersalzen als Pterinderivate, mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrierung bei erhöhtem Druck in Gegenwart von im Reaktionsmedium gelösten Metallkomplexen als Hydrierkatalysatoren durchführt, wobei die Metallkomplexe chirale Liganden enthalten, mit der Massgabe, dass bei Verwendung von Folsäure und deren Carbonsäuresalzen ein wässriges, sowie bei Verwendung von Folsäureestern und Folsäureestersalzen ein alkoholisches Reaktionsmedium vorliegt.

6. Verfahren gemäss Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Folsäureestersalze der Formel III entsprechen und in Form ihrer Enantiomeren oder Mischungen vorliegen,



worin R_1 oder R_2 H ist, und R_2 oder R_1 , oder beide R_1 und R_2 einen monovalenten Kohlenwasserstoffrest oder einen über ein C-Atom gebundenen Heterokohlenwasserstoffrest mit Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe -O-, -S- und -N- darstellen, HA für eine ein- bis dreibasischen anorganische oder organische Säure steht, und x eine ganze Zahl von 1 bis 6 oder eine gebrochene Zahl zwischen 0 und 6 bedeutet.

7. Verfahren gemäss Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure HA in Formel III unsubstituierte oder substituierte Phenylsulfonsäure ist.

8. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es unter einem Wasserstoffdruck von 1 bis 500 bar durchgeführt wird.

9. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktionstemperatur 0 bis 150 °C beträgt.

10. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das molare Verhältnis von Substrat zu Katalysator 10 bis 100000 beträgt.

11. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das wässrige Reaktionsmedium Wasser oder Wasser in Abmischung mit einem gegebenenfalls wassermischbaren organischen Lösungsmittel ist.

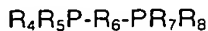
12. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das alkoholische Reaktionsmedium ein Alkohol, oder ein Alkohol in Abmischung mit einem anderen mischbaren organischen Lösungsmittel ist.

13. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Metallkomplexe ein d-8 Metall, bevorzugt Iridium, Rhodium oder Ruthenium enthalten.

14. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Metallkomplex achi-rale oder chirale ditertiäre Diphosphine als Liganden enthält.

15. Verfahren gemäss Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den ditertiären Diphosphinen für ein alkoholisches Reaktionsmedium um solche handelt, bei denen die Phosphingruppen (a) an verschiedene C-Atome einer Kohlenstoffkette mit 2 bis 4 C-Atomen, oder (b) direkt oder über eine Brückengruppe $-CR_aR_b-$ in den Orthostellungen eines Cyclopentadienylrings oder an je einen Cyclopentadienyl eines Ferrocenyls gebunden sind, wobei R_a und R_b gleich oder verschieden sind und für H, C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_4 -Fluoralkyl, C_5 - C_6 -Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, oder mit 1 bis 3 C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl stehen.

16. Verfahren gemäss Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Diphosphine für ein alkoholisches Reaktionsmedium der Formel IV entsprechen,

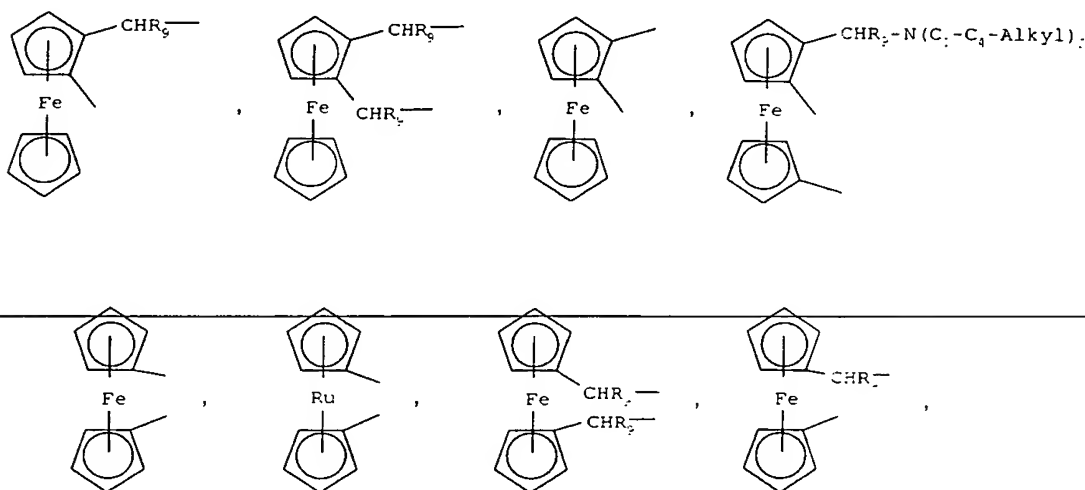


(IV),

worin

R_4 , R_5 , R_7 und R_8 unabhängig voneinander einen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 20 C-Atomen darstellen, die unsubstituiert oder substituiert sind mit Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Halogenalkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Halogenalkoxy, $(C_6H_5)_3Si$, $(C_1-C_{12}-Alkyl)_3Si$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_{12}-Alkyl)$, $-NH(Phenyl)$, $-NH(Benzyl)$, $-N(C_1-C_{12}-Alkyl)_2$, $-N(Phenyl)_2$, $-N(Benzyl)_2$, Morpholinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, $-Ammonium-X_3^-$, $-SO_3M_1$, $-CO_2M_1$, $-PO_3M_1$, oder $-CO_2-C_1-C_6-Alkyl$, worin M_1 ein Alkalimetall oder Wasserstoff darstellt, und X_3^- das Anion einer einbasischen Säure ist; oder R_4 und R_5 sowie R_7 und R_8 je zusammen unsubstituiertes oder mit Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Alkoxy substituiertes Tetramethylen, Pentamethylen oder 3-Oxa-pentan-1,5-diyl bedeuten; und

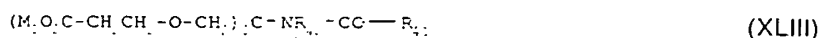
R_6 unsubstituiertes oder mit C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_5 - oder C_6 -Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl oder Benzyl substituiertes C_2 - C_4 -Alkylen; unsubstituiertes oder mit C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl substituiertes 1,2- oder 1,3-Cycloalkylen, 1,2- oder 1,3-Cycloalkenylen, 1,2- oder 1,3-Bicycloalkylen oder 1,2- oder 1,3-Bicycloalkenylen mit 4 bis 10 C-Atomen; unsubstituiertes oder mit C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl substituiertes 1,2- oder 1,3-Cycloalkylen, 1,2- oder 1,3-Cycloalkenylen, 1,2- oder 1,3-Bicycloalkylen oder 1,2- oder 1,3-Bicycloalkenylen mit 4 bis 10 C-Atomen, an deren 1- und/oder 2-Stellungen oder an deren 3-Stellung Methylen oder C_2 - C_4 -Alkyliden gebunden ist; in den 2,3-Stellungen mit $R_9R_{10}C(O)_2$ substituiertes 1,4-Butylen, das in den 1- und/oder 4-Stellungen unsubstituiert oder mit C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl substituiert ist, und wobei R_9 und R_{10} unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl darstellt; 3,4- oder 2,4-Pyrrolidinylen oder Methylen-4-pyrrolidin-4-yl, deren N-Atom substituiert ist mit Wasserstoff, C_1 - C_{12} -Alkyl, Phenyl, Benzyl, C_1 - C_{12} -Alkoxycarbonyl, C_1 - C_8 -Acyl, C_1 - C_{12} -Alkylaminocarbonyl; oder unsubstituiertes oder mit Halogen, -OH, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Phenyl, Benzyl, Phenyloxy oder Benzyl-oxy substituiertes 1,2-Phenylen, 2-Benzilen, 1,2-Xylylen, 1,8-Naphthylen, 2,2'-Dinaphthylen oder 2,2'-Diphenylen bedeutet; oder R_6 für einen Rest der Formeln



steht, worin R_9 Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_4 -Fluoralkyl, unsubstituiertes oder mit 1 bis 3 F, Cl, Br, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder Fluormethyl substituiertes Phenyl bedeutet.

17. Verfahren gemäss Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass Diphosphine für ein wässriges Reaktionsmedium solche sind, die eine oder mehrere wasser-solubilisierende polare Substituenten enthalten, die entweder direkt oder über eine Brückengruppe an Substituenten der Phosphingruppen und/oder an das Gerüst des Diphosphins gebunden sind.

18. Verfahren gemäss Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass Diphosphine für ein wässriges Reaktionsmedium solche der Formel XLIII sind,



worin M_1 für H, ein Alkalimetallkation oder ein Ammoniumkation steht, R_{42} C_1 - C_4 -Alkyl und vorzugsweise H bedeutet, und R_{41} der monovalente Rest eines chiralen ditertiären Diphosphins ist, wobei die CO-Gruppe direkt an ein C- oder N-Atom des Diphosphingerüsts, oder an ein O- oder N-Atom oder an ein C-Atom einer Brückengruppe des Diphosphingerüsts gebunden ist.

19. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Hydrierkatalysatoren um Metallkomplexe der Formel XLIV, XLIVa und XLIVb handelt,



worin

Y für zwei Monoolefinliganden oder einen Dienliganden steht;

X_7 ein achirales oder chirales ditertiäres Diphosphin darstellt, das mit dem Metallatom Me_2 oder Ru einen 5- bis 7-gliedrigen Ring bildet;

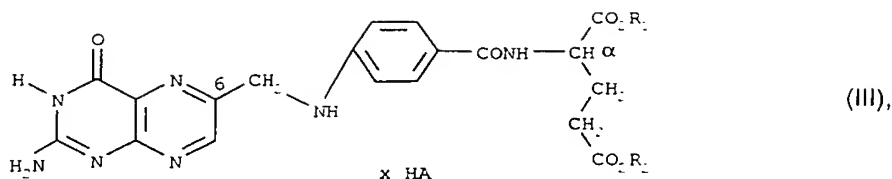
Me_2 Ir(I) oder Rh(I) bedeutet;

Z -Cl, -Br oder -I darstellt; und

A_2 das Anion einer Sauerstoffsäure oder Komplexsäure ist,

X_8 und X_9 gleich oder verschieden sind und die Bedeutung von Z und A_2 haben, oder X_8 und X_9 für Allyl oder 2-Methylallyl stehen, oder X_8 die Bedeutung von Z oder A hat und X_9 für Hydrid steht.

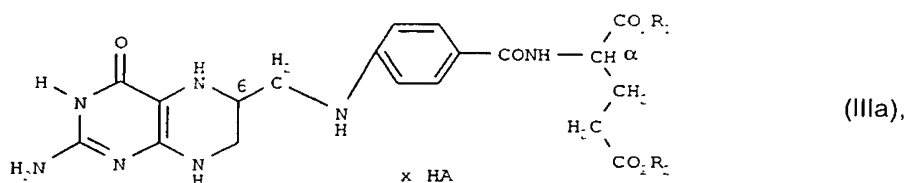
20. Verbindungen der Formel III in Form ihrer reinen (α S)- und (α R)-Enantiomeren oder deren Mischungen,



worin R_1 oder R_2 H sind, und eines von R_1 oder R_2 , oder beide R_1 und R_2 einen monovalenten Kohlenwasserstoffrest oder einen über ein C-Atom gebundenen Heterokohlenwasserstoffrest mit Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe -O-, -S- und -N- darstellen, HA für eine ein- bis dreibasische organische Säure steht, und x eine ganze Zahl von 1 bis 6 oder eine gebrochene Zahl zwischen 0 und 6 bedeutet.

21. Verbindungen gemäss Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 und R_2 in Formel III je Methyl oder Ethyl bedeuten, HA für Benzol- oder Toluolsulfonsäure steht, und x die Zahl 1 oder 2, oder eine gebrochene Zahl zwischen 0,5 und 2 ist.

22. Verbindungen in Form ihrer reinen Diastereomeren und deren Mischungen, die der Formel IIIa entsprechen,

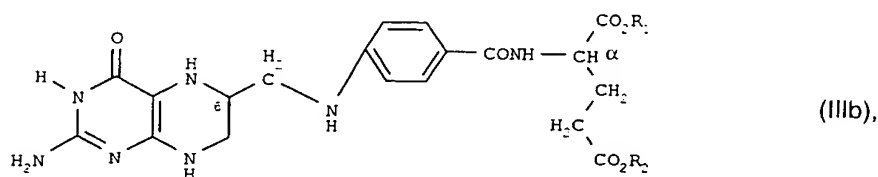


worin R_1 oder R_2 H sind, und eines von R_1 oder R_2 , oder beide R_1 und R_2 einen monovalenten Kohlenwasserstoffrest oder einen über ein C-Atom gebundenen Heterokohlenwasserstoffrest mit Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe -O-, -S- und -N- darstellen, HA für eine ein- bis dreibasische anorganische oder organische Säure steht, und x eine ganze Zahl von 1 bis 6 oder eine gebrochene Zahl zwischen 0 und 6 bedeutet.

23. Verbindungen gemäss Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 und R_2 je C_1 - C_{12} -Alkyl darstellen, HA für eine ein- bis dreibasische anorganische oder organische Säure steht, und x eine ganze Zahl von 1 bis 6 oder eine gebrochene Zahl zwischen 0 und 6 bedeutet.

24. Verbindungen gemäss Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 und R_2 je Methyl oder Ethyl darstellen, HA Benzol- oder Toluolsulfonsäure bedeutet, und x für die Zahlen 1 oder 2 oder eine gebrochene Zahl zwischen 0,5 und 2 steht.

25. Verbindungen in Form ihrer reinen Diastereomeren und deren Mischungen, die der Formel IIIb entsprechen.



worin R_1 oder R_2 H sind, und eines von R_1 oder R_2 , oder beide R_1 und R_2 einen monovalenten Kohlenwasserstoffrest oder einen über ein C-Atom gebundenen Heterokohlenwasserstoffrest mit Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe -O-, -S- und -N- darstellen.

26. Verbindungen gemäss Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 und R_2 je C_1 - C_{12} -Alkyl darstellen.

27. Verbindungen gemäss Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 und R_2 je C_1 - C_4 -Alkyl darstellen.

28. Verbindungen gemäss Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 und R_2 je Methyl oder Ethyl darstellen.

Zusammenfassung

Verfahren zur Herstellung von Tetrahydropterin und Tetrahydropterinderivaten durch Hydrierung von Pterin und Pterinderivaten mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, bei dem man die Hydrierung in einem polaren Reaktionsmedium durchführt und in dem Reaktionsmedium lösliche Metallkomplexe als Hydrierkatalysatoren verwendet. Das Verfahren eignet sich zur Hydrierung, besonders asymmetrischen Hydrierung von Folsäure oder Folsäuresalzen, Folsäureestern oder Folsäureestersalzen, mit der Massgabe, dass bei Verwendung von Folsäure und deren Carbonsäuresalzen ein wässriges, sowie bei Verwendung von Folsäureestern und Folsäureestersalzen ein alkoholisches Reaktionsmedium vorliegt. Das Verfahren erschliesst einen einfachen Zugang zu achiralen und chiralen Pterinderivaten.
